Lezione di Fisiologia II e psicologia del 25/2/2013 (1)

25/02/2013 LEZIONE DI FISIOLOGIA II

Professore:Chelazzi

Sbobinatore: Andrea Benetti

Revisore: Chiara Girotto

IL SISTEMA VISIVO

L'argomento che tratteremo è importante e si presta ad essere il punto di partenza perché, nell'ambito più generale della neurofisiologia di sistemi (in inglese Systems Neuroscience), è stato un grande cavallo di battaglia, dagli anni '50 del secolo scorso a tuttora, della comunità scientifica internazionale, **il sistema visivo**. Sono state usate varie tecniche, e oggi si è raggiunta una conoscenza incompleta ma molto approfondita, assai più approfondita e completa rispetto agli altri sistemi cerebrali. È stato un modello paradigmatico nell'ambito della neurofisiologia per cercare di capire come i circuiti, le vie visive, le interazioni neuronali danno origine ad un risultato che è la nostra capacità di utilizzare informazioni di natura visiva per conoscere il mondo, interagire con il mondo e controllare la nostra attività motoria. Su questo sistema si sono impegnati neurofisiologi in senso stretto, insieme a neuroanatomici, ma anche i cosiddetti "teorici" che si interessano dei problemi del sistema nervoso da un punto di vista computazionale, modellistico insomma.

Prima di addentrarci all'interno del sistema visivo, è opportuno capire a cosa ci serve e come funziona il sistema visivo, e conoscerlo dal punto di vista delle prestazioni che ci consente, prestazioni di tipo percettivo.

La prima immagine (triangolo bianco che risalta pur non essendo delimitato realmente) ci fa già capire la complessità dell'argomento. Nell'immaginario comune il sistema visivo è formato principalmente dall'occhio, poi ci saranno i circuiti visivi cerebrali, ma vedere significa soprattutto apparato visivo oculare, fatto di recettori che raccolgono impressioni luminose a livello retinico, cosicché si può pensare che il vedere coincida con le **impressioni retiniche**; si potrebbe dunque definire questo un assioma, ossia si vede ciò che è presente nel mondo visivo, ma è banale.

Questa immagine serve a chiarire che questo "assioma" è falso. Non è vero che si vede ciò che è presente nell'impressione retinica, perché spesso si vede di più, talvolta di meno, cioè **l'atto percettivo del vedere implica, a partire da indizi che derivano dalla retina, il fatto di costruire internamente un'interpretazione plausibile, in quel preciso momento e preciso contesto di quello che percepisce la retina.** La frase "**non è l'occhio a vedere ma l'intero cervello, quindi si vedono cose che non ci sono**" viene spiegata guardando l'immagine. È un'immagine molto nota, costruita da uno studioso della visione italiano, Gaetano Tanza, che risale agli anni '50, '60. Quest'immagine nella sua semplicità è molto interessante, c'è innanzitutto uno sfondo bianco su cui

sono tracciati alcuni elementi pittorici in nero, e ci sono tre cerchi privi di un quarto, e tre vertici definiti da due segmenti ad angolo acuto, ci sono quindi sei elementi grafici. Questo è quello che c'è, ma non è quello che si vede perché in aggiunta a questi la nostra percezione di questa figura, detta "**figura di Tanza**", si arricchisce di un elemento ulteriore, emerge una figura triangolare piana, bianca, posta in primo piano con l'apice in basso. Perché si vede questa figura? Anche se in realtà non esiste un contorno di questa figura, emerge solo perché nell'attuarsi di un processo interpretativo inferenziale da parte dei circuiti cerebrali l'esistenza di questa figura, che viene postulata dal cervello senza input retinico, una volta postulata fornisce una spiegazione sintetica, unitaria, perfettamente plausibile e soddisfacente di ciò che c'è in quest'immagine, cioè degli elementi neri di cui si diceva prima. Nel senso che se viene postulata, cioè percepita questa figura triangolare, piana, con l'apice in basso in un colpo solo si spiega perché alle torte manchi una fetta con questa particolare disposizione angolare; ma si può spiegare anche come mai in questo contorno triangolare manchino dei segmenti. Quindi nel momento in cui postulo, e cioè percepisco questa figura triangolare in primo piano in conseguenza ad un meccanismo di occlusione, che nasconde delle cose, scompaiono altri dettagli. Attraverso un **processo interpretativo inferenziale** il sistema visivo nel suo complesso, ossia i circuiti cerebrali che elaborano informazioni provenienti dalla retina, generano una figura che in realtà non c'è nell'immagine ma la generano non percettivamente perché fornisce una spiegazione unitaria, soddisfacente, perfettamente plausibile di ciò che è effettivamente presente nell'immagine retinica.

La descrizione di questa immagine, che non è tridimensionale ma piatta, percettivamente implica tre piani percettivi:

- uno sfondo bianco, che sta dietro a tutto

- le figure nere, disegnate sopra lo sfondo bianco

-il triangolo bianco che sta ancora più vicino all'osservatore e occlude ciò che sta dietro.

Questa percezione su tre piani non è da attribuirsi al raziocinio ma al sistema visivo stesso, non alla retina, che non vede il triangolo bianco con l'apice in basso. Però basta lasciare la retina e proseguire lungo le vie del sistema visivo per trovare un correlato nervoso di codifica di questo triangolo bianco. Più concretamente troviamo attività nervosa corrispondente ai bordi, corrispondente a qualcosa che non esiste nell'immagine, ma eppure i neuroni del sistema visivo codificano questi bordi, definiti bordi illusori poiché non ci sono nell'immagine, non ci sono nell'impressione retinica ma noi li vediamo, e li vediamo non attraverso un meccanismo astratto ma li vediamo percettivamente. Il sistema visivo vede queste bordi e c'è un'attività visiva corrispondente a questi bordi nel cervello. Questa figura illusoria è tangibilmente presente a livello dell'attività nervosa del sistema visivo, non della retina, che fornisce un'informazione **pixel wise**, locale, come se fossero i pixel di un monitor, ma i circuiti poi usano questi indizi retinici anche per generare la codifica di una forma che non c'è. Ciò significa che **di fronte ad un dato indizio retinico il sistema visivo rielabora queste informazioni tenendo conto del preciso istante in cui quest'immagine viene vista, del contesto complessivo, dell'esperienza precedente visiva di una persona. Ciò dà luogo ad un'interpretazione perfettamente plausibile** che corrisponde al vedere un triangolo che non c'è. Si chiama processo inferenziale, che fa vedere un oggetto che non c'è. Il sistema visivo rielabora le informazioni provenienti dalla retina ma va ben oltre un processo che potrebbe sembrare di natura fotografica.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 26/2/2013 (1)

Fisiologia II – 26.02.2013

Beatrice Barbieri

Revisore: Veronica Guerrato

IL SISTEMA VISIVO E LA VISIONE

Contestualizziamo il **sistema visivo** in neurofisiologia analizzando la **visione**.

Iniziamo con questa figura (slide 2): il messaggio che vuole dare è che il sistema visivo non esegue una funzione di natura fotografica, dove quello che conta è il pattern di attivazione che i fotorecettori retinici e poi tutto il resto ne consegue in maniera abbastanza elementare. Al contrario il sistema visivo deve dar vita a questa operazione di natura costruttiva inferenziale, partendo da spunti retinici e arrivando all'**interpretazione dell'immagine** utile all'individuo, perché fa percepire la scena visiva in modo da guidare l'attività mentale e, quindi, il comportamento motorio.

In che senso utile? Qui l'utilità sta nel realizzarsi di un'interpretazione veridica, soddisfacente, di successo di quest'immagine. In effetti, è un po' astruso, un po' strambo che ci sia un'immagine in cui ci sono questi cerchi incompiuti e questi vertici allineati tra loro ma incompleti. È un'immagine che in quanto tale non significa nulla di realistico, cioè l'interpretazione dell'immagine, un po' su base genetica, un po' attraverso l'esperienza (memoria), si realizza compiutamente nel momento in cui viene aggiunto l'elemento pittorico, che in realtà non c'è, ma che tiene ben conto di quello che c'è, perché in quel caso diventano tre cerchi parzialmente nascosti e un perimetro triangolare anch'esso parzialmente occluso. (Guardate quante belle cose si accordano bene, in modo unitario, nel momento in cui si realizza la visione di questo triangolo. E ribadisco la VISIONE, non è una forma di ragionamento, è codificato visivamente).

La natura visiva di questa figura emergente è mostrato inequivocabilmente dal fatto che si incontrano neuroni, lungo le vie visive, attivati da bordi che non esistono, illusori (bordo che designa il perimetro del triangolo bianco). Tuttavia c'è un altro fatto degno di nota: se io chiedo ad un individuo in modo quantitativo, con metodo psicofisico, di indicarmi la brillantezza della superficie racchiusa dal perimetro del triangolo "immaginario" rispetto allo sfondo (secondo voi sono bianchi allo stesso modo o c'è una certa differenza?); con metodo psicofisico posso chiedere all'individuo di premere un tasto (in base all'algoritmo programmato) così da modificare la lucentezza di una superficie rispetto all'altra, tutto ciò in modo parametrico: ogni volta che premo il tasto quella superficie viene resa meno brillante.

Il bianco e il nero rappresentano i poli opposti della scala dei grigi: una scala di modulazione della luminanza acromatica. Entrambi non hanno cromaticità, sono completamente **desaturati** (*termine tecnico ndr)* e variano solo in luminanza da un minimo, nero, ad un massimo, bianco. Quindi quantificare la brillantezza di una superficie, con metodo psicofisico, significa passare gradualmente dal bianco al nero.

Se si compie questo esperimento, si scopre che le persone smorzano la brillantezza della superficie racchiusa dal perimetro del triangolo immaginario fino a percepirla esattamente uguale alla superficie di sfondo. Succede ciò perché si crea l'impressione che la "bianchezza" della superficie triangolare "immaginaria" sia maggiore rispetto a quella dello sfondo, che appare invece un po' più grigio. La verità è che in termini fisici, se si usasse uno spettrofotometroper misurare l'emissione di luce, si scoprirebbe che le due superfici sono identiche, benché una venga percepita bianchissima e l'altra più opaca. Quindi si realizza una differenza di brillantezza illusoria.

Perché accade questa illusione? Nella percezione olistica di quest'immagine, ossia nell'interpretazione globale, il triangolo bianco "immaginario" viene percepito in primissimo piano, sovrastante il resto. Percettivamente è come se si stesse guardando a tre piani sovrapposti: primissimo piano con il triangolo bianco (*con gli apici che nascondono parte dei cerchi ndr*), in secondo piano gli elementi in nero retrostanti (*cerchi e vertici del secondo triangolo ndr*) e, dietro ancora, lo sfondo.

Nella percezione quotidiana si sa che se c'è una scena organizzata in piani sovrapposti e c'è una fonte di illuminazione frontale, sicuramente ciò che sta in primo piano sarà più illuminato di quello che mi sta dietro. Quindi il motivo per cui si ha l'impressione che il triangolo sia più bianco e nitido di ciò che gli sta dietro, è perché viene percepito in primo piano. Ciò sottolinea la natura visiva e, intimamente percettiva, del fenomeno.

Tutte le figure di questo tipo sono accumunate non tanto dalla caratteristica in loro intrinseca di produrre una percezione illusoria, quanto dal fatto che siano delle immagini classiche inserite nell'ambito di una tradizione culturale, filosofica che va sotto il nome di **Gestalt** (*che in tedesco significa "forma", "rappresentazione" ndr*).

I Gestaltisti erano degli studiosi della percezione, ma non solo, a fine '800-inizio '900. È una corrente di pensiero che esiste ancora. Il termine "*gestalt*" mette l'accento sul fatto che l'insieme è più della somma delle parti: nella figura presa in esame le parti sono quelle che verrebbero descritte a livello base separatamente, ma l'assetto totale da origine a qualcosa in più, che è spiegabile come insieme o configurazione delle parti. "Gestalt" è una parola tedesca che vuol dire "insieme" (*in realtà gestalt in tedesco vuol dire "forma" o "rappresentazione" o "dipinto" ndr*).

Questa teoria ha fornito numerosi elementi esplicativi della percezione visiva e negli ultimi 20-30 anni c'è stato uno sforzo di natura neurofisiologica, con esperimenti su uomo e animale, per trovare quale sia il correlato nervoso di ciò che i Gestaltisti avevano affermato. Il risultato di questo sforzo è la dimostrazione che ci sono neuroni attivati in relazione ad un bordo che non esiste.

Questo processo di natura inferenziale, costruttiva, creativa, olistica permette di interpretare quello che c'è dando origine a qualcosa che potrebbe non esserci.

RAGGRUPPAMENTO E SEGMENTAZIONE:

Si riuniscono a formare un tutt'uno segmenti lontani, cioè in quest'immagine si ha il manifestarsi di un fenomeno che si chiama "**Raggruppamento e Segmentazione**".

(*slide con immagine a sfondo grigio e "semini"*) *Slide 3*

Un primo livello di elaborazione visiva richiede che i singoli dettagli contenuti in una scena vangano segregati individualmente rispetto allo sfondo, poi si raggruppino laddove questo sia possibile, ma allo stesso tempo si mantengano ben separati laddove lo devono essere, cioè non messi assieme.

Immagine: sfondo grigio omogeneo con "semini", che sono degli stimolo ben peculiari, pur essendo piccolini al loro interno sono presenti delle modulazioni spaziali sinusoidali della luminanza attorno al valore medio che è quello dello sfondo (partendo dal grigio dello sfondo si passa dal bianco, poi si torna al grigio e si passa al nero, poi di nuovo al grigio e così via; secondo una funzione sinusoidale). Nello specifico in ogni "semino" ci sono 2 cicli completi della sinusoide, se fossero più grandi potrei avere più cicli.

Interessante è il fatto che questi cicli possano essere più stretti o più larghi, o meglio presentare una sinusoide con frequenza più alta o più bassa: frequenza spaziale.

Inoltre quando si guardano questi reticoli spaziali sinusoidali di luminanza (capisaldi per lo studio della funzione visiva) l'altro parametro è il contrasto, cioè la distanza fra il picco positivo e quello negativo, perché la modulazione può essere anche molto più blanda (appena più chiaro e appena più scuro dello sfondo); in questo caso è una modulazione accentuata perché si passa dal bianco al nero (massima possibile: contrasto pari al 100%).

Il terzo parametro da considerare è l'orientamento perché i diversi "semini" sono disposti in modo differente.

Tutti i "semini" dell'immagine sono di eguale grandezza, di eguale contrasto e di eguale frequenza spaziale, ma che variano per l'orientamento. Questa potrebbe essere una descrizione esaustiva dell'immagine, sennonché alcuni di questi semini non sembrano posti alla rinfusa, ma disposti nello spazio per formare una figura, cioè vengono **raggruppati** a costruire un tutt'uno (*circonferenza*). La figura che viene formata si staglia rispetto al resto, che è **segregato** (*sfondo e semini che restano scompagnati*).

Come mai alcuni semini si raggruppano e altri no? Perché i Gestaltisti hanno enunciato tutta una serie di regole secondo le quali avvengono raggruppamento e segmentazione. Qui il raggruppamento avviene perché questi "semini" (*quelli disposti in cerchio*) l'uno rispetto all'altro hanno una relazione di colinearità, ossia il loro orientamento interno si modifica in modo progressivo dando origine ad una **colinearità**. Il sistema visivo viene spontaneamente portato a raggruppare tra loro elementi colineari. Non si può dire che la suddetta circonferenza esista a livello di input retinico.

Dal p.d.v. percettivo questo implica che:

-si abbia la codifica delle parti mancanti,discontinuità, della figura, benché queste siano molto ampie (addirittura più ampie dei segmenti che ci inducono a percepire la figura).

Il completamento delle figure da parte del sistema visivo avviene perché quasi mai nell'esperienza quotidiana si vedono nella scena visiva gli oggetti o le persone nella loro interezza, si vedono forme incomplete, parzialmente nascosti da altre forme, frammentariamente. Tuttavia il sistema visivo, sarebbe pessimo se, di fronte ad un oggetto visibile parzialmente, si chiedesse se l'altra parte dell'oggetto esista veramente. Lo scopo della funzione visiva è generare nell'osservatore la percezione dell'oggetto nella sua interezza, anche se nell'imput che arriva alla retina questo è presente solo in parte; non c'è bisogno del raziocinio per capire che gli oggetti esistono interi, questa è un'operazione che fa direttamente il sistema visivo.

Slide 4

Quest'immagine è apparentemente molto confusa con macchie bianche e nere. Qualche volta, dopo pochi secondi, è possibile distinguere l'immagine, altre volte ciò risulta più difficile. Non è una percezione immediata perché il sistema visivo prova ad applicare ricorsivamente i meccanismi di raggruppamento e segmentazione per vedere se emerge qualcosa, può anche non riuscirci per un tempo estremamente lungo. La percezione può essere molto accelerata se arriva un suggerimento visivo (segnalarne la silouette) o, più semplicemente, verbale (es. cane).

La percezione può essere alterata anche dalla distanza a cui l'osservatore sta rispetto all'immagine, questo perché, in base alla distanza, la figura copre una porzione più o meno ampia del campo visivo dell'osservatore, ciò può interferire e rendere meno efficienti i processi di raggruppamento e segmentazione nei soggetti molto vicini o molto lontani (la grana dell'immagine si presta più o meno a questi processi mentre per i soggetti a distanza intermedia si presta al meglio).

Come si diceva prima l'individuazione della figura all'interno dell'immagine può richiedere molto tempo, perché i processi di raggruppamento e segmentazione continuano a lavorare senza riuscire a raggruppare nulla. Il suggerimento verbale può aiutare moltissimo. Perché?

Nonostante la poca specificità della parola "cane" ricevuta come stimolo sonoro, questo si traduce nel generare l'immagine mentale generica del cane. Il fatto è che, se da un lato è vero che i processi di "Raggruppamento e Segmentazione" rappresentano un primo stadio di organizzazione di un'immagine, il cui scopo è quello di individuare gli oggetti (o unità di significato), è anche vero che questi processi di basso livello visivo (in termini di gerarchia computazionale), sono influenzabili dal livello, più alto, di codifica semantica delle immagini visive:

CANE à codifica uditiva à immagine mentale à guida del processo di "R e S"

Qui c'è un'influenza di natura semantica del tipo "top-down", dal livello di codifica più astratta (semantica) dell'immagine verso il livello più basso di computazione (R e S).

Le vie visive sono parte di un sistema organizzato con una duplice gerarchia:

-*g. ascendente, bottom-up, feedforward* che si costruisce in modo incrementale;

-*g. discendente, top-down, feedback,* nella quale si provano ad applicare modelli (provenienti dal livello computazionale più alto) con cui guidare il processo "R e S" per decodificare l'immagine.

A queste gerarchie va aggiunta una dimensione temporale: sia attua una feedforward, a cui però fa seguito una discendente feedback, a cui fa seguito un'altra feedforward e così via. Il processo è ricorrente per un certo numero di cicli finché non si arriva alla soluzione. A volte si esaspera la dimensione temporale e si arriva alla soluzione solo dopo 10 minuti…a volte non si arriva mai (non si riesce a decodificare l'immagine secondo nessuna delle due gerarchie).

Slide 5

Questa è un’immagine che ripropone il concetto appena analizzato (R e S, attività feedforward, attività feedback), la differenza è che è un’immagine reale in cui è stata eliminata la cromaticità ed è stato esasperato il contrasto bianco-nero. Questa foto propone una scena di una complessità spaventosa, cioè è tutto fitto compattato con bande bianche e nere di dimensioni e orientamenti diversi. Eppure di fronte a questa difficoltà il sistema visivo riesce a capire immediatamente di che cosa si tratta e ad individuare i singoli oggetti, definendone i contorni di una zebra e segregarla rispetto al resto del gruppo.

Si noti anche che di fronte a un’immagine del genere in pochi millesimi di secondo ci si rende conto di cosa si ha davanti. Chiaramente si completano anche le parti mancanti delle zebre. Dunque l’indizio visivo è complesso, parziale perché gli oggetti si occludono reciprocamente, ma la percezione è una **percezione di significato**.

Il processo “R e S” avviene anche in condizioni molto difficili con straordinaria efficienza.

Slide 6

<u>ALTERAZIONE DIMENSIONE REALE DEGLI OGGETTI</u>:

Fotografia di un paesaggio (stradina che si prolunga verso l’orizzonte). Inoltre sono stati aggiunti due rettangoli neri che appaiono nettamente diversi per dimensione anche se realmente sono identici, cioè in termini di dimensioni dell’immagine riflessa sulla retina sono uguali, ma il sistema visivo li percepisce diversi.

Anche qui si può fare un esperimento quantitativo chiedendo ad un individuo di ingrandire la banda più “piccola” fino a raggiungere le dimensioni dell’altra. A questo punto si toglie la foto, si lasciano solo le due barrette nere e ci si rende conto dell’illusione percettiva.

Come mai accade ciò? Cosa rivela il livello di costruzione del sistema visivo?

Il motivo per cui si ha quest’illusione è la **prospettiva**, cioè l’immagine della fotografia è piatta (su uno schermo), però è ricchissima di indizi di profondità.

La percezione della <u>profondità</u>, il senso che si è in un ambiente tridimensionale è una delle cose più straordinarie che il nostro sistema visivo è in grado di fare.

La retina è una superficie recettoriale, bidimensionale che riceve radiazioni elettromagnetiche (banda del visibile) ed è del tutto indifferente se un fotone che colpisce un fotorecettore arriva da 5 cm o da 5 km, dunque è del tutto insensibile alla distanza a cui si trovano gli oggetti visibili (oggetti che emettono luce o che la riflettono). *Per la retina non esiste la profondità.*

Il sistema visivo crea dal nulla il senso della profondità, che è molto prepotente anche se per la retina non esiste.

Il senso della profondità si crea in due modi:

1. il primo modo si fonda sul fatto che si possegga una <u>visione binoculare</u>, ossia si veda una cosa da due punti di vista. Così si può attuare la <u>visione stereoscopica</u>.

2. In realtà la profondità la percepiamo anche con un occhio solo, infatti la visione della profondità si basa su indizi monoculari (che accompagnano quelli binoculari) che possono essere:

- statici: per guardare le immagini piatte, anche se si hanno entrambi gli occhi aperti, non si usa la visione stereoscopica, ma si percepisce la profondità in quella scena grazie ad indizi monoculari statici detti anche indizi pittorici, che sono presenti nelle fotografie o in un quadro laddove il pittore ha cercato di dare il senso della profondità.

Il primo indizio è la prospettiva lineare (in questa foto è data dal fatto che i due margini della strada convergono verso un punto all'infinito all'orizzonte, ossia la lunghezza che separa un bordo dall'altro della strada è via via più piccola tanto più ci allontaniamo in profondità).

- dinamici.

Grazie agli indizi monoculari statici pittorici abbiamo un senso di profondità QUASI come se stessimo in piedi in cima a quella strada. In realtà non è proprio così perché non c'è di mezzo la stereosi, perché si sta guardando un'immagine piatta (la stereosi interverrebbe invece se stessimo guardando il paesaggio dal vivo)

Ma perché se il senso di profondità si genera ugualmente le due barrette nere si percepiscono a dimensioni differenti? Non perché il sistema visivo commette un errore, ma perché sta mettendo in atto i meccanismi percettivi che hanno come scopo quella che si definisce la **costanza percettiva della grandezza**, cioè il fatto che, inserita in un ambiente naturale, se io ho una persona a 2 m di distanza e un'altra a 20 m, non penso che quella a 20 m sia molto più piccola di quella a 2 m. Cioè a prescindere dalla distanza a cui si trovano gli oggetti, da cui deriva il fatto che per la retina le immagini sono molto diverse (l'immagine retinica decresce con in quadrato della distanza), la nostra percezione della grandezza degli oggetti tende ad essere perfettamente costante. Quindi vuol dire che si percepiscono le dimensioni degli oggetti visivi, non secondo la dimensione dell'immagine reale che proiettano sulla retina, ma con una dimensione che dipende da due fattori: la dimensione dell'immagine sulla retina, compensata dalla distanza a cui l'oggetto viene riferito grazie ai meccanismi della visione della profondità (distanza percepita dell'oggetto). Se un oggetto si trova via via più lontano in profondità, tanto più il meccanismo della percezione (costanza percettiva della grandezza) lo ingrandirà percettivamente per ridargli la dimensione che avrebbe se, anziché lontano, fosse vicino. (Esempio: se prendo due copie identiche dello stesso oggetto e ne metto uno a 1m e uno a 10m, la loro immagine retinica sarà profondamente diversa, ma io li percepirò come di uguale grandezza, perché tanto più lo percepisco lontano tanto più lo ingrandisco percettivamente).

Domanda: è lo stesso motivo per cui la luna appare più grande quando è più vicina all'orizzonte?

Risposta: No, cioè non del tutto. Ci sono ancora dibatti in corso sulla "moon illusion". Il motivo prevalente della "moon illusion" deriva dal fatto che, quando è bassa all'orizzonte i rapporti di continuità con l'orizzonte di fatto ce la fanno percepire più lontana di quanto non ci appare se è isolata nel cielo, dunque dato che quando è bassa viene percepita comparativamente più lontana delle altre cose, allora si attua questo meccanismo di amplificazione della grandezza.

Domanda: come si fa ad aumentare la grandezza dell'oggetto senza distorcere le forme attorno allo stesso?

Risposta:…

Concludiamo con la figura. L’inganno delle due barre sembra un errore percettivo, ma non lo è perché è ciò che accade normalmente quando, un oggetto di medesima dimensione reale, lo pongo a due distanze diverse e lo percepisco di uguali grandezze anche se proietto le immagini retiniche di dimensioni diverse. Se avessi disegnato la barra più in basso più piccola rispetto a quella più in alto, allora le avrei percepite di uguale grandezza.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 27/2/2013 (1)

Lezione di fisiologia del 27/02/2013

Professor Leonardo Chelazzi

Sbobinatore: Bissoli Andrea

Ndr: Questa lezione sarà sbobinata solo tramite testo scritto in quanto le slide della lezione non sono state ancora caricate su medicinaverona.tk

Prima immagine di riferimento: Immagine della strada con i due bastoncini(uguali) ma che sembrano di dimensioni diverse

(seguirà immagine appena possibile)

(... Continua da lezione precedente)

Questa è un'immagine che abbiamo visto ieri ma volevo essere sicuro che ne abbiate colto gli aspetti fondamentali. Queste immagini vengono mostrate non perché divertenti ma perché ciascuna di esse fa riferimento ad altrettanti meccanismi che si realizzano nel sistema nervoso.

Al di la del fatto curioso dell'illusione in realtà si è parlato di 2 temi enormi che interagiscono:

1- E' la capacità di vedere forme e oggetti reali in quanto tali e non come immagine retinica. E' per questo fondamentale che si percepisca la loro reale dimensione oltre all'immagine retinica.

Per fare un esempio non serve un sistema visivo che ci fa spaventare se un gatto è vicino e non se un leone è lontano, anche se la loro immagine retinica è uguale. Noi dobbiamo avere paura del leone lontano non del gatto vicino.

Questi non sono ragionamenti, sono automatismi della percezione visiva.

Nel caso specifico il tema portante è la **costanza percettiva della grandezza** che è una delle varie forme di costanza percettiva. Cioè a noi interessa e ci serve che il sistema visivo realizzi la percezione nei termini di una invarianza percettiva rappresentazionale della realtà che non risenta di fattori secondari (anche se interessanti magari) dati dal fatto che un oggetto si trovi a un metro o a 10 metri.

Non è l'unica forma di invarianza, un'altra fondamentale di natura spaziale è il fatto che se vediamo un oggetto non è importante in che posizione sia disposto, noi percepiamo l'oggetto nella stessa maniera nelle varie posizioni.

Lo percepiamo in quanto tale.

Cioè si realizza un'invarianza o costanza percettiva.

E questa è una cosa fondamentale e non ce ne rendiamo conto, non ci dobbiamo pensare, se vediamo un leone a 10 metri o un uomo a un metro non dobbiamo pensare che hanno la stessa immagine retinica e poi la rapportiamo alla distanza, sono cose automatiche.

2-L'altro aspetto è la percezione della profondità che poggia su due ordini di indizi (modulari e non).

Questo aspetto ha un che di miracoloso visto che l'immagine retinica è piatta, totalmente indifferente alla distanza, eppure la nostra percezione è vivida in termini di profondità. Essa è tutta "una invenzione del sistema visivo" che usa diversi indizi per creare questo senso di profondità. Ovviamente in questa immagine percepire la profondità ci serve perché ci dà l'informazione essenziale per correggere la dimensione retinica dell'oggetto e quindi si applica la costanza percettiva della grandezza . La costanza percettiva serve, oltre che a cogliere l'esatta distanza, anche per il volume relativo dell'oggetto che stiamo osservando.

Seconda immagine: composta da due quadrati colorati(Uno rosso e uno giallo) con all'interno due quadrati più piccoli arancioni.

LA PERCEZIONE DEL COLORE

I colori vengono percepiti in maniera differente da come realmente sono.

In questa immagine vediamo delle forme geometriche semplici, colorate cioè una superficie circolare con all'interno un quadrato più piccolo.

Nei 2 casi le superfici colorate sono arancione-rosso e gialla, i 2 quadrati appaiono come arancione sbiadito e come un arancione carico.

Il punto è che questi due quadrati interni sono identici. Se rimuovessi il contesto si vedrebbe chiaramente che sono identici.

Quindi stiamo osservando un fenomeno illusorio dove un quadrato arancione appare tendente al giallo se nel contesto arancione-rosso e invece più carico tendente al rosso se in un contesto giallo.

Ora la spiegazione non è che è un limite funzionale del nostro sistema visivo, è un fenomeno che rivela cose interessanti su di esso.

Una spiegazione relativamente banale è nei termini di un fenomeno ben noto che va sotto il nome di **contrasto simultaneo** cioè, sia in ambito acromatico (scale di grigio) sia in ambito cromatico si percepisce un determinato stimolo/oggetto in modo diverso a seconda di ciò che gli sta attorno.

Ad esempio se ho 2 superfici grigie e sono una in una zona bianca e una in una zona nera queste 2 superfici identiche virano in modo diverso in maniera opposta rispetto alla sfondo.

Qui succede la stessa cosa cioè i due quadrati virano in direzione opposta rispetto al contesto.

Ci sono dei meccanismi che tendono a esaltare le differenze e quindi se devo analizzare la cromaticità dello stimolo con un meccanismo che enfatizza le differenze, se è in un contesto rosso sembrerà più chiaro, se in uno chiaro sembrerà più scuro.

Enfatizza l'aspetto del contrasto.

Non è priva di verità questa lettura ma è incompleta.

La cosa più importante ha a che vedere con la costanza percettiva del colore cioè il problema di fondo è che seppure non in modo perfetto ne ideale noi sappiamo percepire/riconoscere il colore di un oggetto/superficie sia che ci si trovi alla luce aperta, sia in un'illuminazione gialla rossastra sia in una tendente al blu e così via.

Dobbiamo ricordare che quella superficie cromatica non ha uno spettro ben preciso di luce, esso riflette la luce incidente (dei neon) e se viene posto in contesti diversi dal punto di vista cromatico cioè luci diverse (termine tecnico: spettri cromatici diversi) la luce riflessa dalla superficie cambia perché se riflette esso rifletterà a seconda dei propri pigmenti ma non può non riflettere la luce che gli arriva.

Quindi se io vado a vedere lo spettro cromatico della luce riflessa essa varia a seconda dell'illuminante.

Ma non varia la nostra percezione che tende con piccole imperfezioni a preservare la cromaticità dell'oggetto; è una proprietà immutabile; è la **costanza percettiva del colore**.

In qualche modo il sistema deve saper tener conto della fonte di illuminazione così come nel caso precedente doveva tener conto della distanza dell'oggetto.

In questo modo si garantisce la veridicità cromatica dell'oggetto.

E cosa vuol dire? Vuol dire che se l'oggetto mi appare rosso ma la fonte di illuminazione è molto rossastra allora forse è un pò meno rosso di come appare, cioè devo un pò scontare il carico di rosso che gli arriva con l'illuminazione e viceversa nel caso di una luce bluastra.

Cioè devo ricavare la proprietà cromatica intrinseca dell'oggetto, in termine tecnico si dice che devo recuperare la funzione di riflettanza della superficie, devo recuperare i suoi pigmenti.

Questo può avvenire solo se il sistema oltre a raccogliere la radiazione riflessa raccoglie anche la fonte di illuminazione.

E come si può fare? Non basta guardarla? No.

In alcuni casi la fonte di illuminazione non è evidente ad esempio il cielo nuvoloso.

La cromaticità si coglie attraverso una valutazione d'insieme della <u>cromaticità del contesto.</u>

In altre parole osservo la scena e noto il colore prevalente.

Si utilizza la prevalenza cromatica generale per correggere la percezione cromatica del singolo oggetto.

in questa immagine si ha l'oggetto posto in due contesti diversi con due diverse prevalenze.

Nel contesto rosso lo sconto di un pò di rosso, nel contesto giallo lo sconto di un pò di giallo.

IL contesto cromatico è utilizzato dal sistema visivo per ottenere questa importante funzione.

Ad esempio perchè la cromaticità può fornire informazioni significanti nella vita di tutti i giorni come il colore della pelle, la pigmentazione genitale o del perineo ecc...

Ma per vedere il colore reale è necessario che il sistema sconti un pò del colore della fonte di illuminazione.

Terza Immagine: composta da due cubi composti da tessere colorate

E' molto simile al precedente, è composta da due immagini messe a confronto, queste sorte di cubo di Neghel(?) fatti da tesserine colorate.

Queste tesserine sono colorate e il succo fondamentale sta nel fatto che c'è un fonte di illuminazione bianca e non nel colore dell'illuminazione, qui non c'è aberrazione cromatica.

Il punto sta nel fatto che questa luce ha una direzionalità che crea parti molto esposte alla luce, altre meno esposte e altre parti in ombra.

E' chiaro che se un colore è esposto o no, esso è diverso nei termini di brillantezza, ovvero sempre rosso è ma può essere più brillante o più scuro.

Infatti qua vediamo tessere con una faccia esposta alla luce (più brillanti)e una all'ombra (più scure).

Anche qua però il sistema visivo vuole realizzare una forma di costanza percettiva cioè vuole sapere la **cromaticità intrinseca** della superficie, a prescindere dal fatto che sia alla luce o in ombra.

E' sempre un fenomeno automatico del sistema visivo e lo stesso colore di una tessera ci appare più brillante se nella parte illuminata e più scuro se nella parte in ombra.

Anche se la pigmentazione inviata dalla retina è identica.

Dal punto di vista percettivo restituiamo la proprietà intrinseca alle due superfici tenendo conto della loro esposizione alla luce.

L'illusione sta nel fatto che il colore della tessere nelle due facce sebbene identico è percepito in maniera molto diversa.

Se si togliesse la fonte di illuminazione le due tessere apparirebbero di nuovo identiche.

E' impressionante la discrepanza tra immagine retinica e immagine percepita.

E' sempre una forma di costanza percettiva delle superfici.

Quarta immagine: dipinto con paesaggio litorale e il profilo di un uomo "nascosto"

Questa immagine è un'immagine insolita e si chiamano immagini distabili.

Sono immagini che per qualche caratteristica, ovviamente costruita ad arte, contengono due interpretazioni possibili. O meglio due oggetti diversi.

In questo caso nella prima sembra un dipinto di un paesaggio litorale (mare. barca ecc..) ma in realtà presenta anche un'altra cosa, un'interpretazione completamente differente; il profilo di Napoleone.

Nel primo caso gli oggetti prevalenti erano i due alberi ma essi cambiano completamente significato nell'altra rappresentazione.

Cioè le due interpretazioni sono inconciliabili tra loro, esse cambiano l'attribuzione dello stato di oggetto e dello sfondo.

Nel primo l'oggetto sono gli alberi, nel secondo è Napoleone.

Quando è Napoleone queste zone, gli alberi diventano ambigue e la silhouette si staglia rispetto allo sfondo.

Queste 2 **immagini ambigue o distabili** realizzano un fenomeno straordinario ovvero che se manteniamo lo sguardo su immagini di questo tipo la nostra percezione si ferma su 1 delle due possibilità per qualche secondo dopodiché a prescindere dalla nostra volontà la percezione cambia e si passa all'altra possibilità.

L'esperienza percettiva cosciente che io vedo e riconosco oscilla regolarmente in qualche secondo tra le due interpretazioni.

Quinta immagine: cubo trasparente bidimensionale.

E' un cubo trasparente in cui vedo tutti gli angoli/spigoli/lati.

Questo cubo è uno stimolo usato con grande interesse da moltissimi neurofisiologi ed è nella sua semplicità l'emblema degli stimoli distabili.

L'elemento di instabilità nasce dal fatto che l'elemento tridimensionale è trasparente e nel tempo assume orientamenti tridimensionali diversi e incompatibili tra di loro. Inoltre non si ha la possibilità di bloccare la visione rispetto ad una interpretazione rispetto all'altra.

Ogni qualche secondo queste due interpretazioni si alternano.

Tuttavia nell'immagine non si sta muovendo nulla, l'input retinico è stabilissimo ma altrettanto non lo è la nostra percezione.

Il punto è che queste figure distabili contengono un'ambiguità intrinseca e in questo caso nell'orientamento tridimensionale. Il cervello ha quindi due interpretazioni possibili e le elabora ciclicamente.

C'è quindi uno scollamento drammatico tra input retinico e l'esperienza percettiva cosciente.

Risulta quindi evidente che la percezione non è una diretta conseguenza di ciò che accade sulla retina ma cambia nel tempo.

E' anche un valido modo per studiare i circuiti retinici della trasmissione delle informazioni e della loro elaborazione presupponendo che l'immagine retinica sia sempre uguale. L'input retinico è quindi un primo stimolo e poi avviene l'elaborazione delle informazioni.

Cosa decide quale delle due interpretazioni vediamo per prima?

Ipotesi:

-Esperienza percettiva appena precedente

-Quale indizio se presente che rende una interpretazione più probabile dell'altra

-La nostra idea di cubo prevalente

Sistema visivo:

Considerazioni:

Circuiti cerebrali visivi svolgono funzioni molto complesse e difficili da interpretare.

La percezione richiede l'analisi dell'input retinico sia a livello cosciente che incosciente.

Noi non siamo coscienti di tutto ciò che vediamo, anzi la maggior parte degli stimoli viene elaborata automaticamente e non a livello di coscienza.

Concetto attenzionale: di fronte ad una scena complessa io presto attenzione ad un oggetto e il resto diventa di secondaria importanza.

Inoltre è possibile focalizzare l'attenzione anche in punti diversi da quello che si sta osservando tramite la visione foveale.

Quindi: se io presto attenzione a ciò che sto osservando è un meccanismo esplicito della visione se invece presto attenzione a qualcosa "fuori" da ciò che sto osservando è un meccanismo implicito.

L'attenzione è normalmente diretta su un oggetto alla volta o meglio **uno ogni poche centinaia di ms**.

Quindi la nostra capacità di ispezione di oggetti diversi è molto alta.

Lo sguardo è quindi molto mobile e la cadenza media è di circa 3 "scansioni" al secondo

Esempio: leggere un testo--> gli occhi scorrono a salti con la cadenza di 200-300 ms per scansione

Ciò comporta che per analizzare completamente un oggetto (snapshot) sono necessari 200-300 ms e poi è possibile cambiare.(Movimenti Sarcadici degli occhi)

Ciò avviene anche se teniamo lo sguardo fisso ma spostiamo la nostra attenzione su punti diversi, sono necessari sempre 200-300 ms per scansione.

Ma perchè si deve spostare lo sguardo?

Non si risparmierebbe energia se fosse sempre fisso?

Come seconda cosa i movimenti degli occhi sono estremamente rapidi ,circa 50 ms per spostare lo sguardo, e in questo periodo si è praticamente ciechi anche se non ce ne accorgiamo.

Ma allora perchè si sposta lo sguardo?

Perchè per **analizzare a fondo un oggetto è necessario guardarlo direttamente per via della maggiore acuità foveale**, all'esterno della fovea invece non si possono cogliere i dettagli.

La maggior parte dello stimolo visivo è però automatico e **non approda alla coscienza**, ciò che approda alla coscienza è solo l'oggetto che stiamo osservando.

Ovvero noi abbiamo coscienza di ciò che stiamo osservando ma automaticamente elaboriamo **anche** tutti gli stimoli attorno ad esso (ciò comporta che magari uno stimolo inaspettato può far spostare la nostra attenzione facendolo passare alla coscienza; anche se lo stimolo è partito dall'incoscienza).

Questo processo è detto elaborazione implicita o inconscia.

Esempio: Scendere le scale--> Sono necessarie molte informazioni (grandezza gradini, distanza del muro ecc..) e per la maggior parte sono elaborate in automatico visto che non ci prestiamo attenzione (e visto che magari stiamo facendo dell'altro).

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 27/2/2013 (2)

Lezione di Fisiologia II del 27/02/2013 (II ora)

Professor Leonardo Chelazzi

Sbobinatore: Riccardo Bixio

SPETTRO DELLA LUCE VISIBILE

Tutto parte dalla luce. L'organo del sistema visivo è fatto apposta per essere sensibile, rilevare, trasdurre energia luminosa, energia elettromagnetica. Trasdurre, cioè fare quello che fanno tutti gli organi recettoriali/ recettori, consiste nel trasformare un'energia (elettromagnetica in questo caso) in segnali elettrici.

L'energia in questione è la luce. Cos'è la luce? Lo spettro del visivo non è altro che una banda all'interno del più ampio spettro delle radiazioni elettromagnetiche, e pure abbastanza stretta, se consideriamo l'intero spettro delle radiazioni elettromagnetiche. Vi faccio notare una cosa ovvia: quello che noi chiamiamo spettro del visibile (luce) la chiamiamo così perché abbiamo un organo in grado di raccogliere questa radiazione elettromagnetica. Per un'altra specie animale, che ha un organo recettoriale visivo con una sensibilità spettrale diversa, la luce è qualcosa di diverso rispetto a noi. Si chiama quindi luce una banda visibile per il nostro occhio.

Com'è vero per tutta la radiazione elettromagnetica, possiamo scomporre lo spettro del visibile ottenendo una suddivisione in termini di lunghezza d'onda. Si può realizzare scomponendo un raggio solare incidente con un prisma. Ciò (la scomposizione in spettro) accade perchè dato un prisma, se lo facciamo attraversare da un raggio luminoso, la distorsione dei raggi sarà diversa per le diverse lunghezze d'onda. Per le diverse componenti che formano il raggio luminoso (quelle a più alta o a più bassa energia, cioè a lunghezza d'onda più piccola o più grande), avviene una deviazione diversa nel prisma, e, proiettando la radiazione, otteniamo la scomposizione spettrale.

Lo spettro del visibile per noi è da 400 a 700 nm, per altre specie animali è un po' diverso

[*Domanda che non si sente, ma dalla risposta credo fosse: Perché siamo sensibili proprio a questo spettro? NdR*]

Risposta: Il motivo per cui siamo sensibili proprio a questo spettro è per la sensibilità spettrale dei nostri fotopigmenti. Certo che se avviene una mutazione che priva un individuo di alcuni fotopigmenti, non solo si avrà un disturbo che priva l'individuo della possibilità di vedere alcuni colori, ma si potrà anche perdere una parte di questo spettro, perché se non ho i pigmenti sensibili ad un estremo lo spettro sarà ridotto.

L'unica cosa da dire sullo spettro, ne abbiamo già fatto un cenno: qui *[immagine in cui è presente lo spettro della luce visibile NdR]* è scomposto e si vedono i colori, ciascun punto ha la sua cromaticità e corrisponde ad una specifica lunghezza d'onda. Se considero una porzione molto stretta si arriva a quella che si definisce luce monocromtica, che è un punto della banda dello spettro quando è scomposta, e si può ottenere artificialmente, ad esempio con l'emissione di laser monocromatico, cioè corrispondente ad una sola lunghezza d'onda. Questa monocromaticità corrisponde ad un colore. Possiamo dire questo è rosso, questo è giallo, ma saremmo completamente fuori strada se in conseguenza di questo pensassimo che la nostra visione dei colori è semplicemente conseguenza banale della composizione spettrale di una luce emessa da un corpo luminoso o riflessa da una superficie: cioè io vedo blu (con tutte le varie sfumature) ogni qual volta i miei recettori sono colpiti da una luce con questa lunghezza d'onda. Ecco, in questo caso saremmo completamente fuori strada. In parte abbiamo visto che possiamo percepire cromaticità diverse, a parità di stimolo, a seconda del contesto, quindi non può valere questa regola semplice di un rapporto biunivoco tra composizione spettrale che colpisce l'occhio e percezione del colore. Ma neanche il fondamento base è dato da questa regola (e il contesto sarebbe un caso particolare).

Dal punto di vista dei meccanismi retinici, già a basso livello la mia percezione del colore può essere sottesa: io percepisco giallo, e lo stesso identico giallo, se quel punto corrisponde ad una radiazione monocromatica, cioè se considero un picco molto stretto diciamo di 600 nm, o se quel punto, in termini di composizione spettrale è una miscela bilanciata di due stimoli luminosi monocromatici, uno di 650 ed uno di 550, con nulla a 600. Questo dovrebbe essere abbastanza evidente se uno ha dimestichezza con i monitor dei computer: si vede giallo, ma non è giallo monocromatico, non c'è un pixel colorato di giallo. Ce n'è uno colorato di verde, uno di rosso, e se sono bilanciati in modo adeguato vedete giallo , ma non c'è lo stimolo giallo. Per l'appunto ci sarà uno stimolo con una determinata emissione e uno con un’altra, e la loro miscela darà il giallo.

Così come, dimenticandosi un attimo la composizione spettrale, immaginiamo un diagramma dove sull'asse delle X ci sono le lunghezze d'onda, da 400 a 700nm, e sulle Y mettiamo il flusso luminoso, la quantità dei fotoni emessi per le diverse lunghezze d'onda. È quello che si chiama composizione spettrale della luce, posso descrivere una luce utilizzando uno strumento apposito (spettrofotometro) che ci dice: per questa banda che va da 400 a 700nm quanta energia luminosa ho. Può avere uno o più picchi oppure può essere piatto. Nel caso della luce solare questo spettro effettivamente è più o meno piatto, cioè nello spettro del visibile ho una dose piatta di energia luminosa. Ovviamente ci sono anche componenti all'infuori del visibile (ultravioletti, etc), ma all'interno del campo del visibile ho una linea piatta, che è la ragione per la quale si dice che il sole è una luce bianca, perché ha tutte le lunghezze d'onda dentro. Cioè se io voglio realizzare una luce bianca, devo avere una composizione spettrale della luce piatta, uniforme, dove tutte le lunghezze d'onda sono rappresentate allo stesso modo, se voglio una luce rossa il modo più semplice è avere

un picco solo, ma se voglio il giallo lo posso ottenere, abbiamo detto, con una luce avente due picchi, uno a 650 ed uno a 550, oppure uno a 520 e uno a 680, basta siano bilanciati. Ed il bianco come lo posso ottenere a parte che con una distribuzione piatta? Con una composizione avente tre picchi: uno sul rosso, uno sul verde ed uno sul blu. Infatti sul monitor del computer per ottenere un punto bianco non faccio altro che illuminare in modo uguale un pixel blu, uno rosso ed uno verde. Se attivo questi tre in modo uguale, percettivamente, ma già a livello retinico, ottengo un segnale equivalente a quello di una luce la cui composizione spettrale è completamente uniforme, come la luce solare. Ora, quando ho detto che il bianco lo ottengo con una luce con una composizione che ha tre picchi (rosso, verde e blu), vanno bene qualunque tre picchi? No, devono essere questi tre. Ma perché proprio questi tre? Perché i monitor dei computer formano tutti i colori con miscele più o meno bilanciate di rosso verde e blu? Perché la nostra visione dei colori è tricromatica, cioè si fonda sull'esistenza di tre famiglie di coni. La nostra vista si fonda su recettori che sono coni e bastoncelli. Di questi i coni hanno tre sotto famiglie, ognuna con diversa sensibilità spettrale. Quello che conta perché si veda bianco, è che queste tre famiglie di coni siano attivate in egual misura. Se poi la luce che ci colpisce ha una composizione spettrale piatta uniforme, o se invece ha tre picchi non cambia nulla, l'importante è che siano attivati in egual misura, anche se sarebbe concettualmente più semplice dire che l'occhio vede blu quando è colpito dalla lunghezza d'onda del blu e così via.

Non è così per le ragioni che vi ho detto, le diverse cromaticità corrispondono alle diverse lunghezze d'onda, però non c'è un rapporto biunivoco tra composizione spettrale e trasduzione, per le due ragioni che sono state dette: *effetti contesto* ed *effetti delle miscele*.

OCCHIO E SUE STRUTTURE

Passiamo all'**occhio** e facciamo qualche accenno per quanto attinente alla funzione. Per quanto riguarda la funzione dobbiamo guardare l'occhio da tre punti di vista: dal punto di vista dei *principali mezzi diottrici*, responsabili della messa a fuoco; del *diaframma*, che regola la quantità di luce che accede alla retina, e la *retina* stessa come struttura in cui avviene la foto trasduzione.

Per quando riguarda i mezzi diottrici, corrispondono alla cornea ed al cristallino. Gran parte del potere diottrico è dovuto alla cornea, sia perché c'è un'interfaccia tra il mezzo aereo e la superficie corneale, due mezzi diottrici diversi, sia per il raggio di curvatura della cornea stessa. Gran parte del potere diottrico dell'occhio, 35 - 40 diottrie (non ricorda il numero esatto) è dato dalla cornea. Ovviamente però è un potere diottrico fisso, mentre quello del cristallino è regolabile, tramite il riflesso di accomodazione, che consiste nel fatto che la lente può essere più globosa o più schiacciata: quando il potere diottrico deve aumentare, la lente si fa più globosa, e questo accade quando dev'essere messo a fuoco un oggetto vicino, viceversa viene schiacciata quando serve meno potere diottrico, cioè per oggetti lontani.

Queste modificazioni avvengono per due fattori: da un lato la proprietà elastica della lente stessa, che rilasciata tende ad assumere una conformazione più globosa, dall'altro l'azione del muscolo ciliare che grazie alle fibre zonali, può metterlo in tensione rendendolo più schiacciato. Questo per i mezzi diottrici.

Il diaframma è dato da un'apertura di diametro variabile costituita dall'iride. Il riflesso pupillare dipende da stimoli di natura visiva/luminosa, e consiste nella variazione del diametro pupillare che modifica la quantità di luce che accede all'occhio e quindi colpisce la retina.

Infine la componente nervosa recettoriale è costituita dalla retina, che riveste buona parte della camera posteriore dell'occhio, con uno spessore di (credo) 3-400 micron. Non è del tutto costante.

Questo rivestimento nervoso, che è un'estensione del SNC non è del tutto omogeneo. In particolare si considerano alcune discontinuità, che si vedono bene considerando l'immagine del fondo oculare che si può ottenere da uno strumento oftalmoscopico. Con esso si possono vedere, al di là di aspetti relativi alla vascolarizzazione e tenendo presenti anche possibili alterazioni patologiche di questa, due discontinuità, due regioni discrete che differiscono dalle regioni circostanti: una, che è strettamente correlata con la vascolarizzazione dell'occhio, è la *papilla* o *disco ottico*. In un certo senso è un buco nella retina nervosa e corrisponde alla regione nella quale convergono tutte le fibre, gli assoni delle cellule ganglionari retiniche per andare a formare il nervo ottico, con il suo rivestimento mielinico piuttosto spesso, ed escono dal bulbo oculare, in numero di ca. un milione per occhio (numero piuttosto esiguo). A questo livello convergono anche i vasi, arterie e vene, che provvedono alla vascolarizzazione dell'interno dell'occhio. Dal punto di vista visivo questa formazione è caratterizzata da un evento drammatico: in corrispondenza della papilla non si ha visione, cioè si ha la *macchia cieca*. Di questa ci si può rendere conto facilmente: basta chiudere un occhio alla volta e avere su un foglio di carta due stimoli (due pallini o crocette); chiudendo l'occhio sinistro, fissando con il destro la crocetta più a sinistra, e spostando avanti e indietro il foglio si può far sì che la crocetta a destra cada nella macchia cieca e quindi scompaia. Ovviamente con le stesse due crocette si può chiudere l'occhio destro e col sinistro fissare quella destra. Macchia cieca che non è neanche piccolissima, ma abbastanza ampia. La cosa interessante, ma che sembra ovvia, è che, in condizioni normali, noi non ci rendiamo conto della macchia cieca, prima di tutto perché le macchie cieche dei due occhi non sono allineate spazialmente, e quindi dove c'è la macchia cieca di un occhio compensa l'altro occhio che invece in quella regione ha una porzione funzionante di retina. Quindi c'è una macchia cieca, ma non ce ne accorgiamo, perché c'è una visione binoculare che compensa. La cosa interessante però è che se noi non usiamo un artificio un po' particolare non ce ne accorgiamo nemmeno se teniamo aperto un occhio solo, non diciamo che c'è un buco*[penso si riferisca allo fissare una delle due crocette, NdR]*. Come mai? Se noi guardiamo con tutti e due gli occhi non ci si stupisce che non si noti, ma è strano non si noti in condizioni monoculari.

Un buco c'è, ma perché non lo vedo? Non solo noi non notiamo la macchia cieca, che comunque è estesa. Ciò avviene perché il sistema visivo completa i pezzi che non ci sono, integra, estrapola, interpreta, il cervello codifica ciò che cade nella macchia cieca integrandolo da quello che c'è nei paraggi (e ciò si può dimostrare sperimentalmente), viene colmata la lacuna a livello centrale facendo un'interpolazione. Perciò il fatto che la macchia cieca non ci disturbi ha a che fare sia con la compensazione dell'altro occhio sia col fatto che il sistema visivo spesso ha a che fare con informazioni frammentarie, parzialmente occluse, ma di continuo le colma dal di dentro. Si chiama "completamento" o "filling in".

L'altra struttura peculiare che si nota è data dalla *fovea*, porzione con una pigmentazione diversa, all'occhio esperto appare come un incavo, e corrisponde viceversa alla porzione retinica specializzata e dotata della massima acuità, cioè della massima capacità di distinguere il dettaglio fine dell'immagine, poi vedremo il perché. L'esistenza della fovea fa sì (non in tutte le specie animali) che la retina non sia omogenea, ma abbia una regione ad alta acuità visiva, ragione per la quale muoviamo molto gli occhi, per fissare con dettaglio un oggetto. La periferia retinica ha tante qualità, ma è assolutamente inferiore in termini di acuità visiva. Di ciò ci si accorge se ad esempio noi fissiamo una scritta: indirizzandovi lo sguardo lo leggiamo perfettamente, mentre se fissiamo lo sguardo in un altro punto, e tentiamo con la coda dell'occhio di cogliere la scritta la troviamo confusa, magari avendola già vista riusciamo a darle un senso, ma è distorta, e se non l'aveste già notata prima non avreste la più pallida idea di cosa ci sia scritto. Quindi il nostro sistema visivo è duplice: c'è una visione all around *[penso abbia detto ciò, NdR]* meno dettagliata ed un "puntatore" ad alta risoluzione. La fovea come centro funzionale dello sguardo (è anche al centro dell'asse ottico) è anche importante perché si fanno passare due meridiani principali: un meridiano principale verticale ed uno orizzontale, ortogonale al precedente *[vedi figura NdR]*. I due meridiani intersecandosi delimitano quattro quadranti retinici, due alti e due bassi e, rispettivamente, due temporali e due nasali, quindi avrò un quadrante retinico nasale alto, uno nasale basso, uno temporale alto ed uno temporale basso. Oltre a questa divisione in quadranti, il solo meridiano verticale opera una divisione tra un'emiretina nasale ed una temporale, importante per ragioni che vedremo più avanti: non è solo una divisione di natura geometrica, c'è una giustificazione funzionale importante di cui parleremo con calma più avanti.

La retina rappresenta un vero microcosmo di *circuiteria nervosa*, dove, a partire dai segnali prodotti grazie al processo di fototrasduzione avvengono le prime rielaborazioni di questi segnali grezzi fino a costruire/sintetizzare i segnali nervosi che attraverso il nervo ottico lasciano la retina e si portano ad altre strutture bersaglio. In quest'immagine *[inserire immagine struttura retina]* vedete, in una visione estremamente semplificata, com'è fatta questa microcircuiteria, in cui si vede una porzione ingrandita di retina, per fare vedere gli elementi cellulari che costituiscono questo circuito. C'è da fare notare una cosa abbastanza peculiare, finché non se ne capisce la ragione, e cioè che la luce che proviene dall'esterno dopo aver attraversato i mezzi diottrici ed il bulbo, non incontra per primi i fotorecettori, che anzi incontra alla fine del tragitto attraverso il tessuto retinico che, per sottile e trasparente che sia, è sempre un tessuto che il raggio luminoso deve attraversare. Quindi se dal punto di vista della trasmissione della luce verrebbe naturale descrivere i componenti retinici a partire da questo lato [cioè dall'interno verso l'esterno del bulbo], dal punto di vista funzionale invece viene più comodo descriverli al contrario, cioè a partire dai fotorecettori, che hanno queste forme variabili a indicare l'esistenza di fotorecettori di tipi diversi, coni e bastoncelli (più avanti vedremo che differenze ci sono). Quindi i fotorecettori rappresentano la porzione più esterna del tessuto retinico, a strettissimo contatto con l'epitelio pigmentato. Quando si considerano gli altri componenti cellulari si opera la seguente distinzione: si considera una via/circuiteria diretta di trasmissione dei segnali che, a partire dai fotorecettori comprende le cellule bipolari, e successivamente le cellule ganglionari che sono appunto quelle che danno origine all'assone che costituisce il nervo ottico. Quindi fotorecettori, cellule bipolari, cellule ganglionari. Questa, però, è una versione ridotta ed incompleta.

Oltre a questa via diretta esiste una componente di trasmissione orizzontale (possiamo chiamarla interneuronale) data dalle cellule orizzontali e dalle cellule amacrine. Perché questa non è la via diretta ma rappresenta piuttosto una via di trasmissione orizzontale? Non tanto per come sono

disposte queste cellule (hanno prolungamenti orizzontali), ma per un senso funzionale, in quanto questi tipi cellulari sono coinvolti nel mediare interazioni orizzontali tra porzioni limitrofe di retina.

Com'è che la luce deve attraversare tutti questi strati prima di arrivare ai recettori dove avviene la fototrasduzione? È una stranezza che comporta un prezzo da pagare, perché l'attraversamento di questo tessuto determina qualche aberrazione, cioè qualche distorsione dei raggi, non è quindi una cosa ottimale sotto questo punto di vista, e pure un po' di dispersione di energia luminosa, perchè per poco che sia un po' di energia luminosa, fotoni, viene assorbita dalle strutture attraversate. È così strano questo arrangiamento che in molte specie animali non è così, i fotorecettori guardano in avanti e sono i primi incontrati dalla luce *[non dice quali e quante specie, non specie vicine a noi, ma qualche vertebrato sì NdR]*. Tendono ad essere orientati in avanti i fotorecettori di specie animali che vivono a basso, bassissimo tenore luminoso, e vogliono quindi privilegiare la possibilità di raccogliere quella miseria di fotoni che ci sono in circolazione, senza perderne nessuno, come avviene quando i raggi attraversano le altre porzioni della retina. Quindi visto che noi siamo animali diurni e viviamo in ambienti con forte illuminazione, è meglio tenere indietro i fotorecettori per evitare un'eccessiva stimolazione? No, la ragione è che probabilmente c'è un guadagno dall'interazione stretta tra fotorecettori ed epitelio pigmentato. Di fatto, se questa è la pressione selettiva fondamentale che determina la soluzione dell'occhio umano oppure no non si sa, fatto sta che c'è una forte interazione tra fotorecettori ed epitelio pigmentato. Questa interazione si gioca su due fronti: un fronte è quello che assegna alle cellule dell'epitelio pigmentato una funzione di smaltimento dei rifiuti, cioè una funzione macrofagica che assiste i fotorecettori in un continuo rinnovamento del segmento esterno, essendo proprio la porzione più esterna del fotorecettore in cui si realizza la fototrasduzione in senso stretto. Cioè le porzioni più estreme, più distali del segmento esterno vengono espulse dal fotorecettore e vengono fagocitate dalle cellule dell'epitelio. In questa immagine *[in cui si mostra il rapporto tra fotorecettori ed epitelio pigmentato NdR]* c'è anche una dimostrazione di come questo sia stato messo in evidenza, iniettando aminoacidi marcati nella cavità dell'occhio, che vengono assunti dai diversi neuroni retinici, inclusi i fotorecettori, e se si va a vedere cosa accade a questa marcatura al passare del tempo scopro che nei giorni successivi la marcatura la trovo a livello dei fotorecettori, ma basta aspettare e questa si trova sempre più distalmente, nella loro porzione più esterna, finché aspettando abbastanza non la trovo nelle cellule dell'epitelio pigmentato, dimostrando appunto che hanno fagocitato frammenti esterni dei recettori. Qui è mostrato schematicamente, i dischi si increspano, la membrana diventa sferica e viene smaltita la porzione terminale dell'elemento esterno, che viene inglobata poi dalle cellule dell'epitelio. L'altra funzione, invece, ha a che vedere con la funzione visiva in senso stretto, perché le cellule dell'epitelio pigmentato, sembra incredibile, rappresentano un passaggio imprescindibile di rigenerazione del fotopigmento, cioè della molecola fotosensibile. Questo avviene tramite alcune trasformazioni molecolari di una cascata metabolica che avviene solo grazie all'intervento delle cellule dell'epitelio pigmentato.

Vi ho già accennato prima, ma poi lo vedremo meglio, che schematicamente possiamo dire, riducendo all'osso, che c'è una via di trasmissione diretta (fotorecettori, cellule bipolari, cellule ganglionari) cui si aggiunge una via orizzontale che media le interazioni tra le regioni contigue della retina.

Partiamo dai **fotorecettori**: ci sono bastoncelli e coni, con molte cose in comune ed alcune differenze funzionali. Intanto vediamo le cose comuni: in entrambi i tipi cellulari si identifica un segmento esterno, di forma diversa, ma in entrambi i casi è la vera centralina fotosensibile in cui si realizza la fototrasduzione. In entrambi i casi il segmento esterno è caratterizzato da un'abbondanza pletorica di membrane citoplasmatiche. Nel *cono* questo si realizza attraverso pieghettature, introflessioni ed estroflessioni della membrana cellulare, ed il segmento esterno si presenta con questa forma complessivamente conica; nel caso del *bastoncello* questo segmento è caratterizzato da un involucro esterno di membrana citoplasmatica al cui interno sono contenuti dei dischi a loro volta fatti di membrana citoplasmatica impilati tra di loro, con l'unico scopo, comune ai coni ma raggiunto in modo diverso, di avere tanta membrana citoplasmatica, perché l'apparato della fototrasduzione è costituito da molecole inserite nella membrana citoplasmatica. Da notare per altro, e questo già allude ad aspetti funzionali, che la quantità di membrana è maggiore nel bastoncello rispetto al cono.

Oltre al segmento esterno, si distingue un segmento interno che comprende anche il corpo cellulare col nucleo, ed i terminali sinaptici, che mettono in comunicazione i fotorecettori sia con le cellule bipolari che con quelle orizzontali.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 28/2/2013 (1)

Materia: Fisiologia II e Psicologia

Professore: L. Chelazzi

Sbobinatore: Bonafini Jennifer

28/02/2013

FOTORECETTORI

Abbiamo iniziato a parlare della struttura generale dell’occhio, della retina, delle sue peculiarità e disomogeneità, e poi abbiamo iniziato a parlare dei fotorecettori, accennando anche agli altri tipi cellulari che riscontriamo a livello dell’occhio.

Abbiamo detto che esistono due tipi diversi di fotorecettori, coni e bastoncelli, di cui abbiamo visto anche alcune differenze di morfologia.

Si distinguono due tipi di fotorecettori, ma i coni a loro volta sono distinguibili in tre sottoclassi; quindi si ha un totale di quattro fotorecettori diversi, ma tre, cioè i coni, sono accomunati da una serie di caratteristiche morfologiche, e differiscono tra loro solo per il fotopigmento.

Resta ancora molto da dire sul piano funzionale circa la distinzione tra i due tipi di fotorecettori.

Intanto c'è una differenza enorme sul piano numerico: sono molto più numerosi i bastoncelli dei coni (in rapporto 10:1 circa).

È anche interessante notare sempre dal punto di vista numerico che non solo i bastoncelli sono molto più numerosi dei coni, ma complessivamente il numero dei fotorecettori è molto superiore al numero di assoni che compongono il nervo ottico (di 1-2 ordini di grandezza): nel nervo ottico abbiamo un milione di assoni ma i fotorecettori sono svariati milioni in ciascun occhio.

Evidentemente il codice dei segnali trasmessi attraverso il nervo ottico è un codice più compatto, che non ha tutta la risoluzione e la specificità spaziale che si ha a livello dei recettori stessi, se no si avrebbero segnali specifici per ciascun fotorecettore.

Questo può sembrare di per sé soprattutto una perdita, in termini di risoluzione, però bisogna ricordare due concetti: il primo è che il nervo ottico è già abbastanza voluminoso e sarebbe difficile immaginare un nervo ottico 10 o 50 volte più voluminoso di quanto non sia (ed è un aspetto mai trascurabile quando si ragiona in termini di organizzazione funzionale dei circoli cerebrali, cioè si deve andare a risparmio energetico e di spazio). La seconda considerazione è che mettere assieme (sommare) segnali derivanti da più fotorecettori non ha solo implicazioni negative (cioè perdita di risoluzione spaziale), ma può avere anche un risvolto positivo, cioè che mettendo assieme ottengo come risultato benefico un aumento di sensibilità del sistema.

L'altra distinzione di fondamentale importanza tra coni e bastoncelli è fra tre regimi di visione: visione **SCOTOPICA**, **MESOPICA** e **FOTOPICA**.

Il nostro apparato visivo, a partire dai fotorecettori, è una specie di "abbigliamento per tutte le stagioni", cioè dà il meglio di sé in contesti visivi di illuminazione estremamente diversi: può funzionare ad esempio anche in un regime a bassa luminosità ambientale, in condizioni di semioscurità, come quando ci si aggira per casa di notte e c'è una qualche illuminazione debole ma non si vede quasi niente: quella si definisce visione scotopica.

La **visione scotopica** si caratterizza per il fatto che dipende per definizione solamente dai bastoncelli, cioè la visione inizia, in termini di fotoni che raggiungono la retina, quando la quantità di fotoni è sufficiente per produrre variazioni apprezzabili del potenziale di membrana dei bastoncelli. Se le condizioni di luce sono così basse da non rendere possibile neppure questo non c'è visione, appena questo si realizza c'è visione scotopica.

La sensibilità dei bastoncelli (cioè il guadagno tra la luce incidente che li colpisce e la risposta in termini di variazione del potenziale) è così alta che si usa in genere quest'assioma: il bastoncello risponde in modo apprezzabile a un singolo fotone che lo attraversa, che ha la possibilità di

interagire con le molecole fotosensibili all'interno delle cellule (proprio per indicare l'estrema sensibilità della cellula).

Allo stesso tempo, sempre per definizione fisiologica, la visione scotopica termina e sconfina nella **visione mesopica** quando le condizioni di illuminazione (maggiori rispetto al caso precedente) sono tali da produrre variazioni apprezzabili del potenziale di membrana dei coni.

Quindi **la visione scotopica inizia in corrispondenza della soglia di attivazione dei bastoncelli, la visione mesopica inizia in corrispondenza della soglia di attivazione dei coni**.

La visione mesopica sconfina nella **visione fotopica**, cioè in quella di buona o elevata illuminazione ambientale, dove cessa il contributo dei bastoncelli, cioè la quantità di fotoni che raggiungono i bastoncelli è tale da saturare la loro risposta. Saturare vuol dire che, raggiunto un certo livello di illuminazione, quindi di energia luminosa che raggiunge il bastoncello, ulteriori incrementi non possono portare alcun effetto: la risposta è saturata e la saturazione è una forma di inattivazione o desensibilizzazione, la cellula non può più rispondere o variare il suo potenziale di membrana.

Ciò significa, sempre per definizione, che la visone fotopica è quel regime della funzione visiva dipendente esclusivamente dal contributo dei coni.

In alto non c'è più limite a questo, cioè non c'è un altro regime di visione oltre la visione fotopica, può esserci un flusso luminoso talmente forte da produrre danni alla struttura retinica.

Definiti questi tre regimi di visione, andiamo a caratterizzarli:

1. la **visione scotopica** ha le seguenti caratteristiche:

- È una forma di visione che ha come punto di forza un'**alta sensibilità**, cioè la capacità di cogliere forme, oggetti, movimento anche in condizioni di luminosità molto bassa, è una prestazione visiva ad alto guadagno.
- È una funzione visiva caratterizzata da due grossi limiti:

a) è **ACROMATICA**: se ci si aggira per casa di notte a luci spente, anche se c'è un barlume di luce che permette di vedere qualcosa, tutto è in gradazioni di grigio, non si vedono i colori, si possono solo immaginare se si ricordano dal giorno. Non si vedono perché i bastoncelli non hanno alcuna

competenza cromatica; questo non perché i bastoncelli hanno qualcosa di strano, o meglio non hanno qualcosa che invece i coni hanno, ma perché di bastoncelli ce n'è una sola classe, mentre di coni ce ne sono tre sottoclassi. Questo è l'unico motivo per cui i bastoncelli non possono mediare una visone cromatica.

Quindi è una visione acromatica, su scala di grigio. Questo non è più vero non appena si entra in un regime di visione mesopica, perché lì vengono reclutati anche i coni.

b) è a **BASSA ACUITA'**, a bassa risoluzione spaziale. Cioè si vedono forme grossolane, si può vedere il profilo di un mobile, ma se si prova a leggere il giornale evidentemente non ci si riesce. Questo dipende non tanto dal fatto che il bastoncello non ha acuità, perché l'acuità dipende solo in parte dai fotorecettori stessi, ma dipende anche molto da altri fattori.

Quello che si può già accennare è questo: la massima acuità si ha in corrispondenza della porzione retinica foveale e parafoveale, ragione per cui si indirizza lo sguardo verso ciò che ci interessa esaminare nel dettaglio. Nella fovea prevalgono completamente i coni, i bastoncelli sono assenti, mentre questi ultimi prevalgono enormemente in tutta la periferia retinica.

Quindi la visione scotopica è una visione acromatica, molto sensibile per definizione visto che permette di vedere qualcosa in condizioni di oscurità, caratterizzata da bassa acuità.

Aggiungendo un ulteriore elemento, la visione scotopica in un certo senso è una visione non foveale, dato che è mediata dai bastoncelli ma i bastoncelli in fovea non ci sono, quindi c'è anche una specializzazione in termini di estensione retinica. Quindi la visione scotopica è prevalentemente una **visione periferica**.

1. Dal punto di vista delle prestazioni e delle caratteristiche non diciamo niente della **visione mesopica**, semplicemente perché è un regime di transizione tra quello scotopico e quello fotopico, quindi ha caratteristiche intermedie.

III. La **visione fotopica** è caratterizzata dalla **visione dei colori**, da una **buona/ottima acuità visiva**, ma questo ovviamente dipende anche dalla regione retinica considerata, cioè una buona acuità visiva a livello **foveale e parafoveale**. D'altra parte questa visione dipende dai coni, i quali dominano nettamente nelle porzioni foveali e parafoveali.

È una visione però a minore sensibilità; è un sistema fatto per funzionare quando c'è luce in abbondanza.

FOTOTRASDUZIONE

Entriamo nel merito della fototrasduzione.

Fototrasduzione si definisce come la trasformazione dell'energia luminosa in energia elettrica, in variazioni del potenziale di membrana dei fotorecettori.

I **fotorecettori** sono neuroni con una differenziazione peculiare, che li rende responsivi alla luce. Pur essendo neuroni non scaricano potenziali d'azione, la loro risposta consiste in variazioni graduate del potenziale di membrana.

La caratteritica peculiare è che la risposta del fotorecettore allo stimolo luminoso è una risposta che in genere si considera di natura inibitoria, cioè è **iperpolarizzante**.

Questo perché i fotorecettori, in assenza di stimolo luminoso, si trovano in uno stato di costante parziale depolarizzazione: anziché avere un potenziale di membrana a riposo intorno a -60/-70 ce l'hanno intorno a -40, è parzialmente depolarizzato, come si può vedere nel diagramma (...?).

Il diagramma mostra il potenziale di membrana in mV, in funzione del tempo a partire dal tempo 0 in ms, in relazione a uno stimolo luminoso che viene indirizzato sul fotorecettore a tempo 0.

La risposta del fotorecettore è una risposta che iperpolarizza la cellula, tende a riportarla verso il potenziale di equilibrio per il potassio, verso -60.

In realtà è una risposta che non è di grandezza costante, dipende dall'intensità dello stimolo, dal flusso ottico che colpisce il fotorecettore. Se lo stimolo è debole la risposta sarà appena misurabile, al crescere dell'intensità dello stimolo la risposta aumenta fino a raggiungere un massimo. Nel diagramma si vede la risposta di un bastoncello.

La risposta quindi è iperpolarizzante a partire da uno stato parzialmente depolarizzato e di entità variabile entro certi limiti, a seconda dell'intensità dello stimolo, fino a saturazione. Se si costruisse un grafico non con tempo e mV come variabili, ma con intensità dello stimolo luminoso e risposta, si osserverebbe una risposta sigmoidale. C'è una soglia, una fase dinamica di aumento della risposta con la luminosità, fino a raggiungere un plateau, una saturazione.

Notiamo un'altra cosa caratteristica: ciascuna di queste è la risposta del medesimo bastoncello a stimoli di intensità progressivamente crescenti.

Lo stimolo luminoso dura pochi ms, ma le risposte durano centinaia di ms, soprattutto quando lo stimolo è intenso.

In un bastoncello quindi già a livello di fototrasduzione la visione si basa su un meccanismo che sul piano temporale è "luggish" cioè strascicata, si trascina nel tempo.

Questo può essere visto come un difetto, e in parte lo è; il problema è che, siccome il meccanismo di fototrasduzione innesca una cascata metabolica, questo non può essere fatto con una risoluzione temporale che resta fedele alla durata dello stimolo. In ambito uditivo o tattile non è così, c'è una

rispondenza estremamente precisa fra durata dello stimolo e delle risposte. Nel caso del sistema visivo ci sono delle risposte che si trascinano molto nel tempo.

Questa pessima risoluzione temporale ha anche qualche effetto benefico; ad esempio noi siamo immersi in un mondo nel quale televisione, monitor del computer presentano stimoli in modo discreto e per così dire pulsante. Non è uno stimolo continuo come nella realtà visiva, naturale: se si prende una fotocellula per misurare l'emissione luminosa da parte del monitor del computer e si utilizza un'apposita apparecchiatura per visualizzare, scopriremmo che nel tempo si ha un'illuminazione discontinua, pulsante. Ma siccome il nostro sistema visivo è lento e ha risposte che si trascinano, esso rende continuo ciò che continuo non è. Se noi avessimo un sistema visivo con risoluzione temporale molto più alta, di fronte alla televisione o al monitor del computer vedremmo "sfarfallare".

Coni e bastoncelli però non sono uguali, anche da questo punto di vista. Questi due diagrammi (...?) corrispondono alle risposte di un bastoncello e di un cono messe a confronto.

In questo caso non vediamo il potenziale di membrana, ma abbiamo una misura della corrente entrante che all'inizio non è pari a 0. C'è una corrente entrante, depolarizzante, negativa, pari a circa -30, un po' diversa tra coni e bastoncelli.

Questo ci dice che la parziale depolarizzazione in cui si trovano il bastoncello e anche il cono in assenza di stimolo luminoso è dovuta a una costante corrente entrante cationica depolarizzante. **La risposta allo stimolo luminoso consiste in un attenuarsi di questa corrente entrante depolarizzante**, fino ad azzerarsi del tutto, ragione per cui il potenziale di membrana arriva a -60/-70.

Coni e bastoncelli differiscono notevolmente dal punto di vista della dinamica temporale: le risposte dei bastoncelli perdurano per centinaia di ms, pur in presenza di uno stimolo di pochi ms. Nel caso del cono la risposta è più limitata nel tempo, diciamo che si esaurisce in circa un centinaio di ms, quindi ¼, 1/5 della durata della risposta del bastoncello.

Quindi l'evento conseguente allo stimolo luminoso è la chiusura dei canali cationici.

Può sembrare un po' strano che, a differenza degli altri recettori, in condizioni di riposo ci sia una parziale depolarizzazione (quindi la cellula sia eccitata) e la risposta allo stimolo dia un'iperpolarizzazione (quindi la cellula sia inibita).

In realtà accade sia che in una certa condizione di illuminazione un punto della retina, quindi un fotorecettore, cada su una regione meno luminosa, quanto che un punto della retina cada su una regione più luminosa.

Per esempio consideriamo le scritte su un telo di proiezione: da un certo punto arriva luce nei nostri occhi, che colpirà un cono in regione foveale. Il nostro sguardo può essere diretto verso un punto luminoso rispetto ad uno sfondo scuro, oppure verso un punto scuro rispetto ad uno sfondo chiaro.

La nostra visione è tutta basata sul rilevare contrasti e differenze tra punti contigui e quindi, se da un lato si dice che la visione è la risposta fisiologica alla luce, in realtà la visione è la visione di punti chiari sullo sfondo scuro tanto quanto è la visione di punti scuri su uno sfondo chiaro.

In altre parole, se immaginiamo una condizione di illuminazione, ad esempio uno sfondo chiaro, su cui si staglia un elemento scuro, allora lo sfondo chiaro iperpolarizza il fotorecettore, ma quel punto scuro lo depolarizza e questo allora sembra del tutto normale. Cioè è un po' come dire che l'eccitazione del fotorecettore così come uno la intende normalmente, cioè come depolarizzazione, si attua in relazione a punti scuri su sfondo chiaro.

La visione quindi è sia visione di cose scure su sfondi chiari che di cose chiare su sfondi scuri. Quindi se per un verso sembra una risposta un po' anomala, nell'altro caso non è strano per niente.

Abbiamo detto che la risposta alla luce comporta la chiusura di canali cationici.

Questa risposta si ha per una cascata di eventi che inizia con l'assorbimento di energia luminosa da parte di un fotopigmento, che nei bastoncelli si chiama **RODOPSINA**, mentre nei coni si chiama **OPSINA DEI CONI** (ci sono vari termini in circolazione, dipende un po' dai libri di testo).

Il fotopigmento è una proteina transmembrana (opsina) a cui è legato un gruppo prostetico dato dal **RETINALE**, che è derivato della vitamina A.

In effetti <u>la molecola fotosensibile in senso stretto è il retinale</u>, nel senso che se il fotone incidente ha un'adeguata lunghezza d'onda il retinale assorbe energia luminosa e va incontro a una trasformazione isomerica.

La parte proteica, **l'opsina**, a cui è legato il retinale, non è fotosensibile, non assorbe energia luminosa direttamente, ma ha due importanti caratteristiche:

1. è una proteina transmembrana legata a secondi messaggeri, cioè a una proteina G, che <u>dà inizio alla cascata di eventi</u>
2. l'opsina, pur non essendo fotosensibile<u>, determina lo spettro di sensibilità del retinale</u>, cioè la sensibilità spettrale: quando abbiamo detto che la visione dei colori si attua attraverso tre tipi di coni, questo è vero perché tre sottofamiglie di coni hanno una diversa sensibilità spettrale, non perché hanno retinali diversi, ma perché hanno tre opsine diverse; queste opsine sono diverse in termini di sequenza amminoacidica e determinano una diversa sensibilità spettrale del retinale.

L'opsina è una proteina transmembrana a sette domini. Al residuo 296, una lisina, è legato il retinale.

Nella slide (...?) sono presenti le due forme isomeriche del retinale: **11-cis-retinale** e **retinale-tutto-trans** e questi sono i due stati in cui si trova il retinale rispettivamente in assenza di luce e quando invece assorbe energia luminosa.

Abbiamo detto che l'illuminazione di un fotorecettore determina una riduzione di una corrente depolarizzante, cioè determina la chiusura di canali cationici.

Una scoperta decisiva per chiarire definitivamente la catena di eventi che porta a questo esito finale, cioè alla risposta elettrica del fotorecettore, è stata fatta poco tempo fa (fine anni '80): variazioni di conduttanza analoghe a quelle fisiologiche in un bastoncello potevano essere prodotte variando la concentrazione di **cGMP**. Se cGMP abbonda i canali sono aperti e si ha una corrente depolarizzante nel bastoncello, se cGMP si riduce questa corrente si riduce a sua volta fino a cessare completamente.

Quindi in pratica si trattava di legare il primo evento, cioè l'assorbimento di luce da parte del retinale e le conseguenze di questo sui secondi messaggeri alle variazioni di concentrazione del cGMP. Evidentemente si tratta di canali cationici aspecifici la cui apertura è regolata dalla concentrazione di cGMP.

Nella slide (...?) è rappresentata la cascata di eventi un po' semplificata: in assenza di stimolo luminoso il retinale è in forma 11-cis, l'opsina è in una conformazione inattiva, non si attiva il secondo messaggero (una proteina G che si chiama TRASDUCINA), il cGMP abbonda, può legarsi a questi canali che quindi permettono questa corrente depolarizzante.

In assenza di stimolo luminoso [*secondo me voleva dire presenza NdR*] il retinale si trasforma nella forma tutto-trans, questo determina una modificazione conformazionale dell'opsina, che a sua volta attiva la trasducina. Questa a sua volta attiva la fosfodiesterasi, che idrolizza cGMP. Ecco il motivo per cui, attraverso questa catena di eventi, lo stimolo luminoso in ultima analisi determina una riduzione del cGMP e la chiusura dei canali.

Sulla parte destra della slide (...?) è illustrato questo concetto.

A sinistra si vede un caso un po' generico di proteina transmembrana a sette domini, collegata a secondi messaggeri e proteina G, che a sua volta può produrre effetti intracellulari di vario genere, incluso effetti su permeabilità ionica, di membrana. Normalmente questa proteina recettoriale ha un sito di legame per una molecola di qualche genere (citochine, ormoni…); ad esempio nel sistema olfattivo le cose vanno così, c'è una molecola volatile odorosa che si lega alla proteina transmembrana.

C'è una interessante osservazione da fare: la visione è stata congegnata utilizzando questo stesso tipo di approccio, cioè una proteina transmembrana recettoriale, collegata a secondi messaggeri che producono effetti sulla permeabilità a ioni.

La differenza è che, anziché avere un'attivazione nel momento in cui un ligando trova la sua sede nel recettore e si combina, il ligando si dà sempre in dotazione, è sempre legato al recettore, ed è il **retinale**: il retinale è quindi il ligando del recettore e ha la peculiarità, molto adatta allo scopo, di assorbire energia luminosa. È un ligando sempre legato ma che può essere in uno stato attivo o non attivo a seconda che assorba o meno energia luminosa.

Quindi la visione si fonda su una proteina recettoriale a cui il ligando è sempre legato ma che va incontro ad attivazione o meno a seconda che assorba o meno energia luminosa.

La **rigenerazione del retinale**, una volta che si è trasformato in retinale tutto- trans, non è un semplice regredire spontaneo in assenza della luce allo stato 11-cis, ma richiede una serie di trasformazioni, che non descriveremo in dettaglio. Gran parte delle trasformazioni avviene all'interno della cellula dell'epitelio pigmentato, non nei fotorecettori stessi. L'opsina resta dov'è, sta ferma, ma il retinale che è dissociato dall'opsina deve essere rigenerato e questo accade grazie alle cellule dell'epitelio pigmentato.

FOVEA

La fovea è un avvallamento della superficie retinica; in questa regione, caratterizzata dalla massima acuità visiva, questo avvallamento fa sì che i raggi luminosi incidenti abbiano un accesso più diretto, quindi subiscano meno distorsione prima di colpire i fotorecettori.

L'avvallamento deriva proprio dal fatto che gli elementi cellulari che sovrastano i fotorecettori sono spostati, dislocati lateralmente (come si vede nell'immagine ...?) Quindi nella regione foveale gli elementi cellulari sovrastanti sono schiacciati, spostati il più possibile lateralmente, assottigliando quindi lo spessore retinico e rendendo più diretto l'impatto dei raggi luminosi sui fotorecettori.

Ci sono altre differenze rimarchevoli [*tra fovea e periferia della retina NdR*]

Nella slide (...?) è mostrata la progressione in termini di eccentricità retinica, in gradi di angolo visivo, da 0, che per definizione è la fovea (il centro dello sguardo e centro funzionale della retina) verso l'estrema periferia, che è intorno a 70/80 gradi di angolo visivo. Il campo visivo di un occhio si estende di questa entità.

In realtà non si estende in egual misura nelle due direzioni: se consideriamo un singolo occhio, il campo visivo si estende di più sul lato temporale che sul lato nasale, semplicemente perché c'è il naso. L'estensione temporale del campo visivo di ciascun occhio è maggiore dell'estensione nasale. Parliamo di estensione del campo visivo: quando si dice che l'estensione dell'emicampo visivo temporale è maggiore si sta anche dicendo che **l'estensione dell'emiretina nasale è maggiore**, perché la parte **temporale** di campo visivo è servita, per ragioni proiettive, dall'emiretina **nasale**.

Nella slide (...?) vediamo la densità recettoriale, cioè il numero di recettori per unità di superficie: vediamo due curve, due funzioni, una verde e una violetta.

Quella verde corrisponde ai coni e si vede la peculiarità della loro distribuzione lungo l'intero campo visivo. Qui l'eccentricità la vediamo solo lungo il meridiano orizzontale; la concentrazione di **coni** è altissima a livello foveale, più o meno corrispondente a 0, ma si ha una rapida caduta al crescere dell'eccentricità, con un numero di coni esiguo, quasi trascurabile, nelle porzioni periferiche, cioè una volta superati i 10/15 gradi di eccentricità: fino a 10 gradi circa i coni sono ancora numerosi, oltre sono molto scarsi.

Visualizziamo un comportamento del tutto diverso, complementare da parte dei **bastoncelli**: sono del tutto assenti al centro della retina, ma aumentano e predominano nettamente in tutta la periferia retinica.

Ovviamente c'è un salto in corrispondenza del disco ottico, dove non ci sono né gli uni né gli altri.

Nelle immagini schematiche sopra è mostrata bene la distribuzione: una mostra la fovea dove gli esagoni rappresentano i singoli coni, che sono fittamente stipati fra loro. Nelle zone periferiche, notevolmente più eccentriche, i coni sono pochi, sono quasi tutti bastoncelli, ma in ogni caso sia i coni che i bastoncelli sono meno fittamente stipati, hanno un segmento esterno più grande a confronto di quello che accadeva in fovea.

Da ciò emerge che, semplificando un po', abbiamo una visione foveale tutta basata sui coni e una visione periferica grandemente dipendente dai bastoncelli. Per ribadire, abbiamo una visione foveale efficace dal punto di vista di percezione dei colori e anche dal punto di vista dell'acuità e una visione periferica fondamentalmente acromatica e a bassa acuità ma a sensibilità molto più alta.

Questa distinzione va compresa un po' meglio: la visione foveale è determinata dai coni, ci permette la visione dei colori e c'è acuità alta.

L'acuità è alta per una serie di fattori: il primo fattore è che a livello della fovea abbiamo tanti fotorecettori di piccole dimensioni stipati fittamente.

Per fare un analogia, se consideriamo il monitor di un computer questo può avere una risoluzione più alta o più bassa; si dice che ha alta risoluzione quando ha tanti pixel, deve averne tanti per unità di superficie, quindi l'immagine è descritta con tanti punti nell'unità di spazio. È quello che osserviamo nella visione foveale: essa si fonda su tanti coni densamente impacchettati nell'unità di superficie ed è una visione "a tanti pixel", per cui ad alta risoluzione.

Attenzione, non si può dire che un cono ha alta acuità mentre un bastoncello no: sarebbe come dire che un pixel ha un'acuità, ma un pixel o è attivo o è inattivo, non ha senso dire che il cono ha un'acuità, non vuol dire niente. **L'acuità è una proprietà d'insieme**, cioè non è la proprietà di un cono rispetto a un bastoncello, perché dal punto di vista del cono e del bastoncello, ciascuno col proprio segmento esterno, o un fotone lo colpisce o non lo colpisce: se lo colpisce è attivo, se non lo colpisce è inattivo, ma questo non qualifica l'acuità. L'acuità è quindi una proprietà di sistema, non del singolo fotorecettore.

Questa proprietà di sistema dipende dal fatto che nella regione foveale ci sono tanti "pixel", cioè tanti fotorecettori nell'unità di spazio, ma non solo: nella porzione centrale della retina non solo ci sono tanti fotorecettori, ma questi tendono a connettersi con rapporto 1:1 con altrettante cellule bipolari che a loro volta con un rapporto 1:1 si connettono con altrettante cellule ganglionari. Cioè deriva un segnale specifico, selettivo, esclusivo da ciascun singolo cono, ovvero non avviene alcuna forma di convergenza.

Questo non è ciò che accade in periferia, dove invece si assiste a un elevato grado di convergenza, che nell'immagine (...?) è mostrato in una forma specifica: abbiamo una serie di recettori, per lo più bastoncelli, collegati ad altrettante cellule bipolari che però convergono tutte, attraverso collegamenti sinaptici, su un'unica cellula ganglionare, realizzando a questo livello un meccanismo di convergenza.

Questo assetto di collegamenti 1:1 è premessa indispensabile per un'alta acuità, mentre l'assetto in periferia non è affatto adatto ad un alta acuità, perché i segnali provenienti da un certo numero di fotorecettori vengono unificati, sommati assieme, mischiati.

Ragionando in termini di segnali che provengono dalle cellule ganglionari e che percorreranno il nervo ottico lungo gli assoni, i segnali di una cellula ganglionare foveale saranno spazialmente specifici per un singolo recettore, quindi per un punto piccolo piccolo: se quell'assone mostra attività indica che è stato colpito dalla luce quel singolo fotorecettore. Nel caso della periferia se una cellula ganglionare è attiva ci dice che da qualche parte, in modo aspecifico, uno o più di quei fotorecettori è stato colpito dalla luce, ma in modo indifferenziato, non fa nessuna differenza quale. È un sistema del tutto agnostico su quali fotorecettori sono stati colpiti, almeno uno lo è stato ma non si sa quali né quanti.

Quindi in sintesi la visione foveale ad alta acuità deriva da due fattori assieme:

1. a livello recettoriale sono presenti tantissimi coni piccoli e fittamente stipati
2. i segnali provenienti da questi coni non vengono integrati, sommati, con i segnali provenienti da altri fotorecettori vicini, ma vengono mantenuti a sé stanti.

Per tornare al parallelismo con il monitor di un computer: è come dire che è importante avere tanti pixel nel monitor, ma bisogna vedere che scheda grafica c'è nel computer, se i pixel vengono controllati singolarmente o no, perché se li si controlla a pacchetti non è detto che la risoluzione effettiva sia alta.

La visione foveale è ad alta acuità e cromatica, la visione extrafoveale è a bassa acuità e acromatica. È vero che in periferia qualche cono c'è, e ci si potrebbe anche chiedere a cosa servano i coni in periferia. In effetti in periferia la visione dei colori è pessima.

C'è un fatto interessante, tutt'ora poco compreso: quando si guarda qualcosa e si muovono gli occhi, la fovea si sposta da una parte all'altra: ogni volta che si muovono gli occhi le diverse parti dell'immagine vanno a cadere in porzioni diverse della retina. Si realizza un fenomeno, che si chiama **STABILITA' VISIVA**. Cioè in realtà tutto sembra fermo al proprio posto, nonostante i movimenti degli occhi che si eseguono facciano una gran confusione, ogni 200ms gli oggetti cadono in parti diverse della retina. Per simulare questo caos che si genera dal punto di vista del flusso dell'immagine visiva si potrebbe usare una telecamera montata su un device meccanico, su un motore, che ogni 200-300 ms si sposta e scatta un fotogramma. Noi muoviamo gli occhi in maniera simile, ma non abbiamo la sensazione di confusione che avremmo guardando il filmato di questa telecamera: abbiamo una sensazione di stabilità dell'immagine. È un risultato incredibile che si basa su meccanismi in buona parte ancora misteriosi ma che ci permette di avere la sensazione di un mondo stabile, coerente, fisso, salvo quando qualcosa si sta muovendo, nonostante i nostri occhi si muovano di continuo.

Tornando al discorso della visione cromatica: molte cose che accadono nella nostra percezione visiva sfuggono alla nostra consapevolezza.

Se facciamo un esperimento in cui teniamo gli occhi fermi su un punto, ci viene mostrato un oggetto di un certo colore vicino al centro dello sguardo e poi lo spostiamo verso la periferia, si scopre che basta andare a una ventina di gradi in periferia che i colori non esistono più, a meno che non sia di una cromaticità marcatissima e intorno non ci sia niente: in quel caso qualcosa si può anche vedere, ma se prendiamo un pennarello colorato e lo mettiamo all'eccentricità di 30-40 gradi, che sia verde, blu o rosso non ce ne accorgiamo, vediamo una forma approssimativa, perché l'acuità è bassa, ma il colore non lo vediamo.

Questa curva verde ha una caduta repentina, che assomiglia molto a una caduta nella nostra acuità visiva.

Quando misuriamo l'acuità visiva dall'oculista lo facciamo con visione foveale, misuriamo la massima acuità visiva di cui siamo capaci, indirizziamo lo sguardo verso le lettere. Però sperimentalmente possiamo invece chiedere a un individuo di fissare un punto con gli occhi, utilizzando un apparecchio per assicurarci che venga fatto accuratamente, dopodiché presentiamo degli stimoli da discernere (ad esempio delle lettere, dei numeri), in fovea e poi a eccentricità crescente. A parità di dimensioni dello stimolo mi accorgo che la prestazione ha una caduta ripida come è ripida la caduta di densità dei coni.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 4/3/2013 (1)

Lezione di Fisiologia II del 4/03/2013

Sbobinatore: Elena Bortolazzi

Revisore: Elena Ischia

LA VISIONE DEI COLORI

Il professore ricorda alcune considerazioni fatte nelle lezioni precedenti riguardo al rapporto biunivoco tra la lunghezza d'onda della luce e il fatto di vedere i diversi colori.

Il punto di partenza della visione cromatica è dato dall'esistenza di coni che, esprimendo opsine diverse, sono caratterizzati da curve di sensibilità spettrale diverse.

Quando si parla di visione di colori, dobbiamo avere in mente "due mondi", che rientrano entrambi nella visione dei colori:

- la visione dei colori permette di cogliere, discernere, la natura cromatica, quindi la pigmentazione delle superfici. Ad esempio, guardando le ciliegie su un albero, la visione dei colori (ciliegie scure, ciliegie più chiare) mi permette, senza salire sull'albero e assaggiarle, stando fermo, di capire quali sono verosimilmente quelle più gustose e ricche di nutrienti rispetto a quelle che lo sono meno. Questo non richiede analisi della forma (vedo solo un pezzo di ciliegia, coperta dalle foglie), l'importante è l'aspetto cromatico. È un'analisi della natura chimico-fisica di superfici poste a distanza. Quest'analisi mi dice qualcosa sulla pigmentazione di una superficie e se c'è una relazione tra la pigmentazione e qualcos'altro, mi dice anche qualcosa di più importante, come nell'esempio che vi ho fatto.
- la visione dei colori serve anche a vedere le forme, perché ci sono casi nei quali una forma è individuata rispetto ad altre forme vicine, o rispetto allo sfondo, al contesto, su base cromatica.

Posto questo, su cui ritorneremo poiché ha delle implicazioni importanti, torniamo alla radice di tutto: i fotorecettori.

Abbiamo una classe unica di bastoncelli, e abbiamo invece tre classi di coni che differiscono tra loro per l'opsina.

NB: è sbagliatissimo dire che mentre i coni hanno una sensibilità cromatica, i bastoncelli non ce l'hanno.

In realtà anche i bastoncelli, nella loro omogeneità, hanno una sensibilità spettrale, hanno cioè una curva di sensibilità spettrale, come i coni. Il fatto è che ci sono tre sottoclassi di coni con curve di sensibilità spettrale diverse, ed è su questo che si fonda la visione dei colori. Se noi avessimo anche solo due, tre o meglio ancora quattro, tipi di bastoncelli con sensibilità spettrale diversa tra loro vedremmo i colori anche di notte.

Il fatto che i bastoncelli e i coni in senso stretto non differiscano cromaticamente, presi singolarmente, è dimostrato dalla figura in slide (??mancano le slide). Sotto (*in ascisse*) avete la lunghezza d'onda della luce, *in ordinate* l'assorbanza relativa.

Questa si può esprimere in vari modi, possiamo definirla come la probabilità che ha una determinata opsina di assorbire un fotone di una determinata lunghezza d'onda; è questo realmente quello di cui stiamo parlando. Vedete delle curve più o meno a campana. Queste sono curve di sensibilità spettrale, cioè mi dicono come varia questa probabilità di assorbire energia luminosa in funzione della lunghezza d'onda di quel fotone (la sua energia). Vediamo quattro curve diverse, tre continue e una tratteggiata. Le tre continue sono le curve di sensibilità spettrale di altrettanti tipi di coni, quella tratteggiata è la curva dei bastoncelli. *Isoliamo* il campo dei bastoncelli. Come vedete, tanto

quanto i coni, hanno una curva abbastanza stretta, una modulazione della probabilità di assorbire luce: hanno un picco, dei fianchi discendenti gradatamente. Questo ci dice che i bastoncelli se sono colpiti da una luce con *questa (indica il picco)* lunghezza d'onda hanno probabilità massima di assorbirla, se invece sono colpiti da un'altra luce (indica il punto più basso) la probabilità è minima.

Poi abbiamo le curve dei coni.

1. una *(quella più a SX)* spostata a lunghezze d'onda più basse; talvolta questi vengono chiamati coni per il blu, ma più tecnicamente **S**, che sta per short (per lunghezze d'onda basse);
2. la seconda è quella dei coni per il verde, **M**, che sta per medium;
3. la terza è quella dei coni per il rosso, o **L**, che sta per long (per lunghezze d'onda lunghe).

Cambia slide e va al grafico simile a quello appena spiegato, ma più schematico, con le sole curve dei coni.

Le tre curve, ribadisco, ci dicono che per una determinata classe di coni, la probabilità varia secondo questa funzione a campana. Uno potrebbe dire di fronte a questo che le tre classi di coni permettono di vedere singolarmente i diversi colori (blu e colori simili, verde e simili, e rosso), ma NON è così. Perché?

Consideriamo ad esempio il cono L, quello che chiamiamo comunemente "coni per il rosso". Questa curva mi dice come varia, in funzione della lunghezza d'onda della luce, la probabilità di assorbire un fotone. Però vi dovete rendere conto che in questa curva a campana c'è un drammatico elemento di ambiguità perché mentre per quanto riguarda il picco esso è unico, i fianchi sono due, uno a destra e uno a sinistra. Per cui dal punto di vista anche di questa proprietà (cioè la probabilità di assorbire fotoni in funzione della lunghezza d'onda) il picco è un valore, ma ho la stessa identica probabilità di assorbire un fotone per una luce incidente di questa (*indica un valore nella curva discendente a dx*) lunghezza d'onda e di questa lunghezza *(lo stesso valore a sx*).

Se prendo punti alla medesima altezza lungo la curva sebbene siano assai distanti fra loro, per quel fotorecettore non c'è differenza, sono indistinguibili.

Ma c'è un problema molto più grave di questo. (*ripete che la curva indica la probabilità di assorbire un fotone, massima al picco e via via più bassa sia a destra che a sinistra*). Il fotorecettore andrà incontro a variazioni del potenziale di membrana e quello diventa il suo linguaggio, il suo segnale, che sarà raccolto dalla cellula bipolare e poi via via. Quindi il problema è quanto questo segnale è informativo, è specifico, ovvero è ambiguo. Se è specifico informa ed è utile, se è ambiguo non serve a niente.

Quindi c'è un forte elemento di ambiguità perché il segnale che si genera in quel fotorecettore è identico sia che si tratti di una luce incidente di una lunghezza d'onda sia che si tratti di una lunghezza d'onda diversa (*vedi i due punti alla stessa altezza ai due lati del picco*).

Il problema ancora più grave è questo: data questa funzione di assorbimento, non c'è alcuna relazione diretta e biunivoca fra la lunghezza d'onda di una luce incidente e l'effetto generato nel fotorecettore. Ancor più drammatico di quanto detto poco fa, cioè l'ambiguità fra il fianco destro e il fianco sinistro, è che non c'è NESSUN rapporto diretto biunivoco, nemmeno riguardo al picco, che sembrerebbe scevro dal problema precedente. Perché non c'è nessun rapporto? Cerco di dare l'idea con questo esempio.

Poniamo che io colpisca questo cono L con una luce di una determinata intensità luminosa (flusso luminoso) con lunghezza d'onda ottimale, che corrisponde al picco di sensibilità. Ci sarà un effetto sul fotorecettore. Il problema è che, ponendo l'intensità luminosa di prima uguale a 10, io lo stesso identico effetto lo ottengo con una lunghezza d'onda uguale a questa (indica un punto nella curva discendente sx), peraltro anche uguale a questa (indica un punto ad uguale altezza nella curva discendente dx), di intensità doppia. Cioè lunghezza d'onda e intensità luminosa sono "merce di scambio". Ovvero, dal punto di vista dell'effetto sul fotorecettore, è uguale se ho una lunghezza d'onda più vicina al picco ma di intensità più bassa, o una lunghezza d'onda tanto diversa dal picco ma di intensità più alta.

Perché nel primo caso il flusso di fotoni sarà un po' più basso, ma la probabilità di assorbirlo è maggiore, nel secondo caso la probabilità di assorbirlo è minore ma è compensata dal fatto che ne arrivano di più.

L'effetto è assolutamente equivalente, identico. L'unica cosa che conta nel determinare l'effetto elettrico, quindi nel segnale che si genera all'interno del fotorecettore, è quanti fotoni vengono assorbiti e quindi innescano la catena di eventi che abbiamo visto.

E questo stesso numero di fotoni assorbiti lo posso ottenere con combinazioni infinite di lunghezza d'onda e numero di fotoni. Più la lunghezza d'onda si avvicina al picco, più può essere bassa l'intensità della luce, e più mi discosto più dev'essere intensa la luce per ottenere quel medesimo effetto.

Quindi l'attivazione di un solo cono, da parte di luce di lunghezza d'onda diversa, non fornisce nessuna informazione di natura cromatica.

Tanto è vero che individui che hanno un solo cono funzionante hanno una completa cecità ai colori. Ci sono individui che invece hanno due tipi di coni funzionanti, vedono i colori in modo imperfetto, hanno dei limiti nella visione dei colori, ma qualcosa riescono a vedere.

Quindi si capisce il senso di quello che dicevo prima: di per sé il bastoncello è esperto o inesperto nella visione dei colori tanto quanto il cono, il fatto è che di bastoncelli ce n'è una sola classe, mentre di coni ce n'è più d'una.

La conclusione di tutto questo è che la possibilità di vedere il colore (che, come abbiamo detto, NON è vedere la lunghezza d'onda) deriva da meccanismi che mettono a confronto il grado di attivazione dei diversi tipi di coni, perché appena il meccanismo sfrutta l'esistenza di sensori con sensibilità spettrale diversa, quell'ambiguità inestricabile di cui vi ho appena detto, cioè non poter distinguere tra lunghezza d'onda e intensità della luce, viene meno.

Questo perché una certa luce produrrà gradi di attivazione diversi nei coni e questo informa sulla natura della luce in termini di composizione spettrale. Cioè, prima dicevo che ottengo la stessa risposta del cono L con una luce 10 che abbia lunghezza d'onda corrispondente al picco e con una luce di intensità 20 con una lunghezza d'onda corrispondente a circa 530.

Come fa il cono a sapere in quale delle due situazioni ci troviamo? Guarda quello che succede al cono accanto.

Cioè, siccome questi coni hanno un segnale che non distingue fra queste due cose, ma quello che succede nei coni per il verde invece lo distingue. E quindi dal raffronto ottengo l'informazione che mi interessa.

Quindi, poniamo di essere in quei due casi indistinguibili che vi ho appena detto: quando mi trovo nel caso di una luce con intensità 20 (e lunghezza d'onda 530) avrò un'attivazione molto maggiore dei coni per il verde rispetto a quelli per il rosso perché non solo è la loro lunghezza d'onda giusta, ma è anche un fascio molto luminoso (20 e non 10). Quindi avrò che l'effetto elettrico, quindi anche l'effetto sinaptico, per i coni M (per il verde) sarà molto superiore rispetto a quello per i coni L; viceversa, se la condizione era l'altra, cioè lunghezza d'onda pari al picco ma con intensità 10, allora per i coni per il verde l'attivazione sarà non doppia ma mezza.

DOMANDA: lei ci ha parlato di integrazione tra fotorecettori con opsina diversa, ma nelle parti del grafico dove non c'è la doppia curva, ad esempio la parte bassa o la parte alta dove finisce la curva verde, che integrazione si fa?

Intanto queste curve che vedete sono imperfette nel senso che nella realtà sono un po' più asimettriche. Poi, dal punto di vista della storia naturale di questi fotopigmenti, scopriremo che ce n'è uno più antico, poi a un certo punto se n'è determinato un secondo, e poi questo secondo per piccole mutazioni ha dato origine al terzo.

Quindi intanto questo assetto è evolutivamente parlando dinamico. In noi (non daltonici, con visione tricromatica) è così, ci saranno piccolissime differenze nella sequenza aminoacidica, in opsine di individui diversi (non daltonici), ma fondamentalmente è questo l'assetto. Ora, è possibile che la visione cromatica sarebbe ancora migliore se queste tre curve le disponessi in modo diverso da questo, ma questo *rientra* nei meccanismi selettivi dell'evoluzione.

Cioè *si può pensare che* prima c'era *un tipo di cono*, poi *si è originato un secondo tipo*; *dal momento che era molto grossolano e non si poteva distinguere* tanta luce con lunghezza d'onda sbagliata (??) e viceversa, è stato utile che ci fosse un'opsina con una sensibilità molto diversa, e quindi un po' solo la possibilità di distinguere grossolanamente fra intensità e lunghezza d'onda fra due regioni opposte, una bassa e una alta, una forma rudimentale di visione dei colori. Poi per mutazione da queste si è creato un terzo tipo che è un po' in mezzo, non perfettamente in mezzo; questa non va intesa come condizione ottimale, ma va intesa come condizione dinamica. Resta vero che se ho una luce nella regione più bassa, avrò una risposta dei *coni del blu* e nessuna risposta degli altri, quindi non ho bisogno che ci sia forte sovrapposizione fra due curve, anzi direi che l'importante è che non ci siano buchi in cui non c'è nessun'opsina.

Probabilmente la nostra visione dei colori (che non è affatto perfetta) funzionerebbe ancora meglio se la curva dei coni del verdefosse spostata più a sinistra. Possiamo comunque confrontare il grado di attivazione dei coni *del blu e del verde* e dal confronto si elimina una parte di ambiguità. Il problema è che nella regione bassa, siccome non c'è nient'altro che varia, dovrei far fatica a distinguere fra una luce di intensità 10 corrispondente al picco e una di intensità 20 un po' sotto al picco. Ed è verosimile che questa previsione sia confermata dal dato sperimentale percettivo, anzi immagino che lo debba essere per forza. Che la nostra percezione di colori sia NON perfetta è appurato senza dubbio.

Ad esempio si sa che con 4 opsine la nostra visione dei colori sarebbe migliore, ancora meno ambigua; quindi nella nostra visione dei colori c'è un certo grado di ambiguità.

Più che integrare si tratta di confrontare, cioè è un'analisi di natura antagonistica, è un confronto che si attua, dal punto di vista dei meccanismi, in termini sottrattivi. Vi dico anche già una cosa: questa tricromaticità di origine (3 tipi di coni) viene poi trasformata in una quadricromaticità.

Questo perché il sistema visivo quando inizia a fare queste operazioni di raffronto, crea due coppie cromatiche antagoniste, cioè di raffronto: una è la coppia **rosso-verde** e una è la coppia **giallo-blu**.

Il giallo non c'è. Il sistema crea l'antagonismo rispetto al blu miscelando (qui sì integrando, perché vengono sommati non sottratti) i segnali provenienti dai coni per il verde e per il rosso, e ne risulta un segnale per il giallo.

Su questa cosa aggiungo un commento, che ha una quantità di implicazioni inimmaginabili: quando pensiamo alla visione, e alla retina in genere, pensiamo che il campo visivo sia omogeneo; ossia non vediamo le cose in modo diverso se siamo in posizioni diverse (a pari eccentricità).

Però i coni rappresentano un mosaico. Le operazioni di confronto, per capire il colore, (*saranno fatte)* fra output di coni diversi, con sensibilità spettrali diverse che, per l'impenetrabilità dei corpi, non sono nello stesso punto esatto della retina, ma saranno in punti molto vicini.

Uno stimolo che copre una regione di retina viene confrontato tra i coni per il rosso, per il verde e per il blu, e si ha quindi l'informazione cromatica senza elementi di ambiguità.

I coni per rosso, verde e blu non sono coestensivi spazialmente, quindi non si può dire che per lo stesso identico punto dello spazio, e della retina, confronto l'intensità dei diversi coni. Se lo stimolo luminoso è molto piccolo, un puntino ben visibile con un bel contrasto, non si capisce di che colore è. Questo perchè può essere un fascio così piccolo, da non colpire una regione sufficientemente ampia di retina da colpire almeno un cono L, uno M e uno S; colpisce un solo cono. Divento quindi daltonico.

Questo può essere dimostrato sperimentalmente con uno stimolo piccolo piccolo, ma anche estremamente stabile sulla retina. Infatti anche quando dico di tenere lo sguardo fisso, l'occhio non sta perfettamente immobile, così lo stimolo anche se piccolo va a colpire regioni lì intorno; sono necessari degli accorgimenti sperimentali. Se si programma un solo pixel rosso, verde o blu in un monitor HD e lo si guarda non direttamente, ma qualche grado fuori dalla fovea, si vede un puntino e nulla più.

Cosa accade a livello di circuiti retinici?

Si avvia un processamento dell'immagine grazie a **circuiti diretti** e a **circuiti orizzontali**, mediati da cellule orizzontali e amacrine. Questi concetti sono in rapidissima evoluzione; ma cercheremo comunque di capire quali sono i segnali che lasciano la retina e vengono trasportati come Pd'A verso i centri del cervello.

Ci sono quattro tipi di fotorecettori: 3 coni e 1 bastoncello; sono poi presenti la cellula bipolare, ganglionare, orizzontale e amacrina. 8 tipi di cellule che interagiscono.

Oggi sappiamo, utilizzando metodiche varie (neurotrasmettitori, morfologia, immunoistochimica etc.), che ci sono almeno una quarantina di tipi cellulari diversi, non otto, e potranno ancora aumentare.

I coni e i bastoncelli non aumentano, invece di cellule ganglionari, bipolari e orizzontali ne esistono numerosi sottotipi (*mostra un immagine aggiornata con delle sigle*).

Diamo un occhiata ai segnali trasmessi dalle cellule ganglionari, così ci rendiamo conto di quali sono le informazioni che vengono messe a disposizione di altri centri.

Il singolo fotorecettore o è attraversato dal fotone, o no. La sensibilità spaziale del fotorecettore coincide con la grandezza del suo segmento esterno.

Per le cellule ganglionari, invece, questa affermazione non ha senso. Questa risponde (varia la sua attività) quando un raggio luminoso, colpisce un fotorecettore che a sua volta causa cambiamenti nell'attività della cellula ganlgionare; è un rapporto più indiretto.

Nel caso del fotorecettore il raggio luminoso attraversa il segmento esterno della cellula, qui il collegamento è più “aleatorio”, e fatto da collegamenti di circuiteria.

Questo introduce il concetto di campo recettivo.

Il campo recettivo di una cellula ganglionare è quella porzione, spazialmente parlando, di superficie retinica recettoriale, ma anche della scena esterna, la cui stimolazione visiva determina un cambiamento nell'attività di scarica di questa cellula ganglionare.

Questo è un concetto di natura funzionale, che dipende dai collegamenti sinaptici della cellula.

Centri ganglionari in porzioni diverse della retina hanno campi recettivi diversi nella scena visiva.

Una cellula ganglionare in regione foveale ha il campo recettivo in quella parte di retina e corrisponderà ad una porzione nella scena visiva corrispondente al centro dello sguardo; una cellula ganglionare nella periferia retinica avrà un campo recettivo nella porzione periferica della retina, e anche della scena.

Una cosa che smentisce quello che si è appena detto è l'esistenza di cellule ganglionari retiniche (scoperta una decina di anni fa) che sono esse stesse fotosensibili.

Queste esprimono un fotopigmento, la melatonina, e sono in grado di assorbire luce e modificare di conseguenza la loro attività di scarica, fanno tutto da sole dalla fototrasduzione all'invio di segnali verso altre parti del cervello. Si chiamano cellule ganglionari fotosensibili.

Oggi si sa che sono implicate nella misurazione della quatità complessiva di illuminazione ambientale; non servono a vedere, ma a sapere se siamo in un ambiente più o meno luminoso. Questa funzione serve a rilevare le condizioni luce/buio dell'ambiente, per sincronizzare i cicli circadiani dell'escursione solare. Infatti queste cellule emettono prolungamenti che raggiungono l'ipotalamo.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 5/3/2013 (1)

Fisiologia 2

Prof. Chelazzi

05/03/2013

Sbobinatore: Giacomo Brentegani

Il campo recettivo

Campo recettivo nell'ambito visivo: il campo recettivo di un neurone visivo (sia un neurone della retina, sia della corteccia o dell'ippocampo, comunque un neurone coinvolto nell'elaborazione dei segnali visivi) si definisce come quella zona di retina, ovvero di spazio visivo ,la cui stimolazione opportuna luminosa determina variazioni dell'attività del neurone in questione.

In effetti, in letteratura del sistema visivo e degli altri sistemi sensoriali, quando si definisce un dato neurone si descrive il suo campo recettivo, perché se io descrivo il campo recettivo così come io lo riesco a caratterizzare, di fatto sto descrivendo le proprietà del neurone. Quindi caratterizzo funzionalmente un neurone descrivendo le caratteristiche del suo campo recettivo. Però questa caratterizzazione è solo topografica, cioè in termini di localizzazione spaziale. Quindi possiamo intendere il campo visivo, cioè la scena,” tappezzata” di campi recettivi, cioè esistono popolazioni di neuroni i cui campi recettivi vengono a tappezzare l'intera scena. La cosa interessante è che questo “tappezzamento” è multiplo, cioè la scena visiva viene rappresentata più volte, e non è una questione di ridondanza, ma di specializzazione.

(**NB**: attenzione al fatto che nella retina non ci sono strati multipli di coni e bastoncelli, ma un singolo strato).

Le cose sono diverse quando parliamo di **cellule ganglionari**, perché ci sono un certo numero di cellule ganglionari che corrispondono ad un campo recettivo, proprio perché il “tappezzamento” avviene più volte, ovvero avviene da parte di **popolazioni di cellule ganglionari distinte**, ciascuna delle quali ha necessità di coprire l'intera scena con i campi recettivi di sua competenza, ma si occupa di estrarre solo alcune informazioni dalla scena, mentre altre informazioni o proprietà sono affidate ad altre popolazioni distinte di cellule ganglionari. Proprio perché l'output retinico è rappresentato dal milione di assoni che compongono il nervo ottico, per così dire fa una lettura su più piani di più caratteristiche, ad esempio ci sono alcuni assoni che si occupano di cromaticità e altri che non lo fanno. Ciascuna di queste sottopopolazioni di cellule ganglionari copre l'intera scena visiva grazie ai campi recettivi di sua competenza.

(vedere figura)

Vediamo ora le caratteristiche di due campi recettivi. Non è rilevante sapere dove si trovano questi campi recettivi, infatti sono astrazioni perché sono esemplificazioni di due popolazioni di cellule ganglionari con proprietà diverse, ciascuna delle quali copre l'intero campo visivo. Questi due campi recettivi sono esemplificativi di due classi di popolazioni di cellule ganglionari.

(Ricordiamoci che il concetto di campo recettivo per un fotorecettore non si può definire, infatti se il segmento esterno è colpito dalla luce succede qualcosa, se non è colpito non succede nulla). Qui invece il campo recettivo è il risultato dei collegamenti sinaptici di questa cellula ganglionare con 1, 2, 3, 4 cellule bipolari e a loro volta con un certo numero di fotorecettori. Il campo recettivo si presenta a **simmetria circolare**, una regione circolare circondata da un anello e queste realizzano un'organizzazione antagonistica centro-periferica. A seconda che il + sia dentro il cerchio o dentro l'anello, si parla di **cellula centro-on** o di cellula **centro-off**. Il segno dà l'idea dell'antagonismo.

(vedi figura)

Legenda:

figura di sinistra: cellula a centro-on.

figura di destra: cellula centro-off.

Ciascuna stanghetta verticale raffigura un potenziale d'azione.

Il tempo va da sinistra verso destra.

Stimoliamo la cellula in 4 condizioni diverse:

1) assenza di stimolo

2) fascio luminoso circolare che colpisce solo la parte centrale del campo recettivo

3) fascio luminoso che colpisce interamente il campo recettivo

4) fascio luminoso ad anello che colpisce solo l'anello periferico del campo recettivo

(i risultati dell'esperimento sono divisi nelle quattro condizioni):

cellula a centro-on:

1)si nota una bassa frequenza di scarica, che rappresenta la **scarica a riposo**.

2) dopo un breve periodo di latenza (20 ms), la cellula scarica ad alta frequenza che dura per tutto il periodo in cui è presente lo stimolo e quando questo viene rimosso la cellula mostra una pausa in seguito allo spegnimento dello stimolo.

3) la cellula viene attivata molto meno, suggerendo che l'attivazione dell'anello esterno comporti un **effetto inibitorio** che si oppone all'eccitazione dovuta alla stimolazione della parte centrale. Quindi si ha una modificazione modesta dell'attività di scarica.

4) si ottiene la **cessazione completa dell'attività**, cioè la scarica di base, quindi il neurone viene **silenziato**. Un ulteriore evidenza che indica un'inibizione del neurone è il fatto che quando spengo questa stimolazione, ottengo un effetto da disinibizione, cioè il neurone, una volta terminato lo stimolo, scarica una raffica di potenziali d'azione.

Quindi il **campo recettivo della cellula centro-on** presenta una zona centrale con segno positivo detta on perché attivata dallo stimolo luminoso corrispondente al centro, e una zona periferica circostante con segno negativo nel senso che una stimolazione di questa regione esplica un effetto antagonistico inibitorio.

<u>cellula a centro-off:</u>

1)si nota la **scarica a riposo**.

2) si nota una **profonda inibizione**, sopprimendo anche l'attività di base, suggerendo il fatto che questo tipo di cellule rispondono ad un'assenza di segnale luminoso al centro del campo recettivo, rivelando così un'<u>eccitazione da inibizione</u>.

3) non succede quasi nulla. (**NB**.: a differenza del disegno, le scariche non sono uguali rispetto alla cellula centro-on, perché questi sono eventi stocastici.)

4) c'è una **risposta on**.

Quindi possiamo affermare che questi campi recettivi sono il risultato di una rielaborazione di una certa complessità per tre motivi(*in realtà ne spiega due, ndr*):

1) questi campi recettivi, ovvero questi neuroni, sono attivati **dacontrasti, da gradienti, da discontinuità**; non interessandosi delle variazioni di luminosità. Quindi il sistema visivo spende poca energia per codificare una superficie omogenea. Questi neuroni che posso descrivere sotto forma di campi recettivi sono fatti apposta per enfatizzare le discontinuità. Se l'output retinico delle cellule ganglionari è bene esemplificato dal comportamento di questi due tipi di campo recettivo significa che <u>l'output retinico soprattutto si occupa dei punti di discontinuità, dei gradienti o contrasti nella scena visiva</u>. Questo è abbastanza logico perché i punti di discontinuità sono quelli che forniscono informazioni, definiscono i bordi, i confini degli oggetto.

Per la cellula centro-on lo stimolo ottimale è una piccola regione luminosa, che coincide con il centro del campo recettivo, su uno sfondo scuro. Per la cellula a centro-off coincide con una regione scura sullo sfondo chiaro.

2) Queste due tipologie di campi recettivi sono fatti apposta per decodificare entrambi le discontinuità, i gradienti, i contrasti, ma la prima(cellula centro-on, *ndr*) è fatta per decodificare le **discontinuità a polarità positiva**, cioè piccole regioni luminose su sfondi scuri, la seconda (cellula centro-off, *ndr*) **contrasti**, **differenze di polarità negativa**, cioè punti scuri su sfondi chiari. (Queste due proprietà, *ndr*) si dicono **contrasti positivi e negativi**. Quindi possiamo dire che il nostro sistema visivo nell'ambito del contrasto di luminanza enfatizza i contrasti e si affida a popolazioni cellulari diverse per codificare le polarità positive e negative. Nonostante questo i fotorecettori non presentano polarità positiva o negativa, semplicemente si attivano oppure no, a seconda della presenza dello stimolo luminoso o la sua assenza. Evidentemente queste proprietà emergono grazie ai circuiti retinici, sia la sensibilità al contrasto sia la specializzazione della polarità allo stimolo, cioè centro-on e centro-off.

Per spiegare la differenza centro-on/centro-off, concentriamoci sul centro del campo recettivo:

1) La genesi dei comportamenti opposti centro-on e centro-off espressi da cellule ganglionari sono il risultato di un processo che si realizza laddove un medesimo fotorecettore a livello dei contatti sinaptici con due cellule bipolari riesce a generare segnali nervosi di segno opposto. Immaginiamo di prendere in considerazione un cono che corrisponde alla parte centrale del campo recettivo di due cellule, una a centro-on e l'altra a centro-off(vedi figura), quindi immaginiamo che il centro dei campi recettivi di queste due cellule sia costituito solamente da questo cono, cosa possibile se ci troviamo nella fovea. Questa polarità contrapposta si genera a livello delle sinapsi. Quando il cono viene colpito dalla luce, riduce o abolisce del tutto il rilascio del neurotrasmettitore glutammato a livello del piede sinaptico dovuto alla iperpolarizzazione del fotorecettore, quando invece si trova in assenza di luce, lo rilascia. Usiamo la stessa definizione delle due cellule ganglionari anche per le cellule bipolari corrispondenti, cioè **cellule bipolari centro-on** e **centro-off**. Le **cellula bipolare centro-on** si attiva, si depolarizza quando cessa il rilascio di glutammato a livello di questa sinapsi, questo dipende dal fatto che a livello di questa sinapsi sul versante post-sinaptico sono presenti dei recettori per il glutammato(MGluR6) che per il tramite di una catena metabolica intracellulare esplica un'azione inibitoria sulla cellula, quindi quando viene meno il rilascio di glutammato, viene meno l'azione inibitoria e questa cellula bipolare a centro-on libera dall'inibizione si trova in uno stato disinibito, cioè si depolarizza. Quindi questa cellula eccitata dalla luce che colpisce il centro del suo campo recettivo, ha questa proprietà perché è libera da un'azione altrimenti costante di inibizione da parte del glutammato. Per quanto riguarda la **cellula centro-off**, il comportamento è diametralmente opposto, cioè se il cono viene colpito dalla luce la cellula bipolare corrispondente è inibita, mentre viene eccitata quando lo stimolo viene spento. A questo livello il glutammato agisce attraverso recettori post-sinaptici di tipo AMPA, che mediano l'azione eccitatoria, quindi vuol dire che questa cellula bipolare riceve un effetto eccitatorio al buio, quando il cono è depolarizzato e rilascia neurotrasmettitori, mentre quando il cono è colpito dalla luce si iperpolarizza, cessa la liberazione di glutammato e quindi questa cellula non è più soggetta ad un'azione eccitatoria. Questa cellula dà una risposta all'off dello stimolo luminoso al centro del campo recettivo.

La capacità di vedere i contrasti di entrambe le polarità è possibile grazie all'esistenza di diversi tipi di recettore del glutammato a livello post-sinaptico. (**NB**:I fotorecettori sono parzialmente depolarizzati a riposo, mentre vengono iperpolarizzati dallo stimolo luminoso, per quanto riguarda le cellule bipolari sono invece standard, cioè una cellula a centro-on si depolarizza quando il suo campo recettivo viene colpito dalla luce. Essa non scarica potenziale d'azione, ma risponde con variazioni del potenziale di membrana; quindi l'eccitazione di questa cellula è data dalla depolarizzazione. La scarica di potenziali d’azione avviene solamente a livello delle cellule ganglionari.)

domande:

cellule a centro-on e cellule a centro-off sono uguali? Sì. infatti un neurone mostra determinate proprietà solo perché riceve un determinato input, se fornisco input diversi acquista proprietà diverse. Questo però non deve farci pensare che le due cellule siano indifferenti in tutto per tutto perché anche per necessità di ontogenesi e costruzione di questi circuiti può darsi che ci siano delle molecole superficiali che servono a riconoscere e a fare i collegamenti giusti. Altrimenti dobbiamo ipotizzare che ci sono cellule bipolari con due diverse proprietà, e le cellule ganglionari collegate ad esse assumono le rispettive proprietà.

spiegazione dell'antagonismo

Prendiamo come esempio una **cellula centro-on**. Se la luce colpisce il centro del campo recettivo, i coni corrispondenti si iperpolarizzano, quindi cessa il rilascio di glutammato e cessa l'inibizione. Se la luce colpisce la zona periferica si ha un effetto opposto probabilmente per l'intervento sia delle **cellule orizzontali** sia delle **cellule amacrine**, ma per semplicità atteniamoci alle cellule orizzontali, anche perché il ruolo delle cellule amacrine è ancora motivo di discussione.

Le **cellule orizzontali** stabiliscono dei collegamenti orizzontali o tangenziali che mediano l'influenza dei fotorecettori della regione periferica sulla cellula in questione, bipolare o ganglionare. In realtà le cellule orizzontali mediano quest'azione antagonista agendo direttamente sul o sui fotorecettore/i corrispondenti al centro e questo collegamento produce un effetto diretto sui fotorecettori opposto a quello che ottengo stimolando con la luce direttamente quei fotorecettori. Cioè se io stimolo il centro ottengo una iperpolarizzazione di quei fotorecettori corrispondenti al centro e se stimolo la corona di fotorecettori circostanti ottengo una depolarizzazione dei fotorecettori corrispondenti al centro e questa depolarizzazione è mediata dalle cellule orizzontali.

L'antagonismo centro-periferia che chiama in causa le cellule orizzontali non avviene a carico delle cellule bipolari o ganglionari ma accade nei fotorecettori corrispondenti al centro, cioè in un certo senso è un antagonismo tra fotorecettori. Quindi la luce colpisce un fotorecettore (al centro, *ndr*) che lo iperpolarizza, la luce colpisce anche i fotorecettori accanto (che si trovano nell'anello, *ndr*), i quali per il tramite delle cellule orizzontali compiono una depolarizzazione sul primo fotorecettore. Questo effetto diretto sui fotorecettori si traduce in effetti antagonistici anche sul comportamento della cellula bipolare o ganglionare. La letteratura recente dice che anche le cellule amacrine intervengono in questi fenomeni di antagonismo. Di fatto si ritiene che mentre per le cellule orizzontali questa sia la loro funzione fondamentale, per quanto riguarda le **cellula amacrine** probabilmente partecipano in questa funzione, ma si ritiene che abbiano un ruolo importante negli aspetti temporali.

Oltre questa regolazione spaziale, fondata sul fenomeno dell'antagonismo, c'è anche una **regolazione temporale**. Ad esempio quando presento uno stimolo, ci vuole qualche millisecondo perché avvenga la risposta; al perdurare dello stimolo l'effetto sul neurone è regolato anche dalle cellule amacrine.

Quando abbiamo parlato delle risposte elettriche dei fotorecettori a stimoli di pochi millisecondi (10ms), abbiamo detto che il bastoncello continua a rispondere per centinaia di millisecondi, il cono un po' meno ma pur sempre per 100-150ms. Quindi la nostra capacità di cogliere le variazioni nel tempo è pessima. Nonostante ciò i circuiti retinici cercano di recuperare un po' da questo punto di vista facendo quello che con il termine inglese si dice "to sculpt", scolpire nel tempo queste risposte("sculpting response"). In pratica si troncano.

Le cellule ganglionari si distinguono in:

- cellula centro-on e cellule centro-off;
- cellule **tipo m(**magnocellulare) e **tipo p**(parvocellulare).

Quest'ultima distinzione è dovuta alla differenza di grandezza del corpo cellulare di questi due tipi di neuroni riconoscibile al microscopio. Le prime hanno un albero dendritico molto esteso, le seconde hanno un albero dendritico più ridotto. Queste due famiglie costituiscono a livello della retina due sistemi diversi.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 6/3/2013 (1)

Lezione di Fisiologia II del 6/03/2013 (1)

Professor Chelazzi

Sbobinatore: Chiara B. Santoro

Revisore: Lorenzini Riccardo

Ieri si sono trattate delle cose fondamentali: si è cercato di entrare nel merito di quali sono i segnali, le modifiche, le informazioni che si originano a livello retinico e che si riscontrano nell'output delle cellule ganglionari retiniche. Questo è il fondamento dell'elaborazione retinica, dal momento che le cellule ganglionari, con i loro assoni, determinano qual è il frutto dei primi stadi di elaborazione che avvengono a livello della retina.

Si sono per il momento visto due cose:

1) Si è enfatizzato il contrasto (centro on e centro off): una codifica per così dire simmetrica, di polarità positive e negative;

2) Si è quindi rilevato il diverso profilo di risposta allo stimolo visivo da parte di due classi di cellule, tipo M e tipo P:

1. le une, quelle di tipo **M**, che si attivano in modo transiente, cioè esaltano le variazioni, l'inizio degli eventi, la loro comparsa degli stimoli, più che il loro perdurare in quanto tale;

2. le cellule **P**, invece, determinano una risposta che tende ad essere tonica e quindi evidentemente si presta bene alla codifica di caratteristiche statiche.

Si potrebbe anzi aggiungere anche un altro elemento: il tipo di risposta M esalta le variazioni nel tempo, perché codifica in modo preminente l'inizio dello stimolo; l'altro tipo di cellula *(la cellula P, ndr)*, con una risposta prevalentemente tonica, sostenuta, si presta meglio a processi relativi a elaborazioni di tipo statico e a nutrire processi che integrano informazioni nel tempo.

Ovvero (si potrebbero dire varie cose su questo argomento ma ci si limita ad un accenno): ora, quando compare un' immagine abbiamo l'impressione che questo avvenga istantaneamente, immediatamente; ciò non è vero, è un'impressione fallace: ci sono dei **ritardi**. Vi sono dei dati che riportano esattamente quali sono questi ritardi:

- circa 15 ms si spendono per il processo stesso di trasduzione, di fototrasduzione, che non è assolutamente istantanea;

- un determinato arco di tempo è speso per trasmettere potenziali d'azione;

- ritardi sinaptici;

-..

Quindi l'elaborazione dei segnali richiede tempo: perché le informazioni, cioè il pattern di scarica di potenziali d'azione, non sono istantanee ma avvengono nel tempo; ma anche le elaborazioni, la capacità ad esempio di riconoscere un oggetto, richiedono che i segnali provenienti dalla retina, che andranno incontro a successive elaborazioni (a livello talamico, corticale e anche attraverso circuiti ricorrenti), perdurino.

Non è quindi solo un problema di latenza, ovvero un ritardo per far arrivare il segnale. Il segnale inoltre non è un unico potenziale d'azione ma ne arriva uno, poi un altro e così via: è come un accumulo di evidenza. Affinché un neurone o un circuito nervoso siano in grado di codificare qualcosa, è necessario che quel neurone, o quel circuito, assumano e mantengano un certo pattern di attività per un po' di tempo. Il segnale NON è UN potenziale d'azione: i segnali si succedono nel tempo, in modo più transiente o più tonico, ma è una scarica di potenziali d'azione. Possono essere a frequenza più alta o più bassa; essere in decrescita; più o meno stabili… Questo perdurare è il presupposto perché si realizzino alcuni meccanismi di integrazione: cioè l'attività di un neurone o di un pool di neuroni è in grado di codificare qualcosa, ma affinché questi segnali siano efficaci a livello del bersaglio questo stato di attivazione deve perdurare nel tempo.

(Viene proiettata l'immagine cane vista nella seconda lezione, ndr) In questo caso c'è l'input retinico, ce ne sono tanti. All'inizio però non si riconosce nulla! Vi è un'infinità di cellule ganglionari che scaricano potenziali, anche durante gli istanti successivi, ma all'inizio non si arriva a concludere nulla! Però a poco a poco, o grazie a un suggerimento o perché i meccanismi di raggruppamento e segmentazione trovano la strada giusta o per qualche altro motivo, questa attività, piano piano, prende forma ed è in grado di evocare un riconoscimento. Questo però è un caso estremo proprio perché per un lungo periodo non ci si capisce nulla e poi a un certo punto scatta qualcosa di nuovo. In realtà però si può dire che questo è vero sempre: di fronte ad un'immagine, anche più chiara di questa, l'elaborazione deve durare un certo periodo di tempo (l'attività di scarica dei neuroni coinvolti deve durare un po' di tempo) affinché in qualche parte del cervello si realizzi un rapporto sufficientemente alto di **segnale/rumore:** l'attività complessiva di scarica di neuroni codifica qualcosa di preciso rispetto al rumore di fondo solo dopo un certo periodo di tempo.

NB: Tutto questo ragionamento è stato fatto partendo dalle scariche TONICHE.

Si è cercato di capire quanto impiega un essere umano normale, adulto, a raccogliere sufficienti informazioni da un'immagine naturale, una fotografia, per decidere, ad esempio, se in quella determinata fotografia è presente o meno un animale. Il test si svolge ponendo vari individui di fronte a una fotografia in cui è rappresentato un animale (grande, piccolo, centrale, lateralizzato…) e istruendoli a segnalare (in un modo determinato come la voce, un cenno, premere un pulsante...) quando e se vedono l'animale. Calcolo (con varie strategie) quanto tempo è necessario affinché nel cervello si realizzi un segnale identificativo, quello che consente poi alla persona di comunicare se vede o no l'animale e quando. Il vedere si trasforma in una scelta, una decisione, un comportamento. La conclusione di tutto questo, che oggi è un dato noto, è il fatto che dal momento in cui compare la fotografia un giudizio percettivo richiede un tempo di circa 100 ms (attorno ai 150 ms il segnale è già molto forte e quindi la qualità della risposta data dall'individuo è attendibilissima).

Questo si ricollega a una cosa già vista: quando noi normalmente ispezioniamo l'ambiente circostante (una scena, una fotografia, un quadro, un libro…) eseguiamo momenti saccadici degli occhi, movimenti rapidi di riposizionamento della fovea. Ciascuno di questi movimenti è uno snapshot fisso seguito da uno spostamento e così via. Facciamo questo con un intervallo, tra uno snapshot e l'altro, di circa 250 ms e siamo quindi abbastanza in linea con quanto detto prima: si ferma lo sguardo su qualcosa, e dopo 150 ms circa ho riconosciuto quello che è nella porzione centrale del campo visivo. Poi c'è un ulteriore periodo di tempo in cui si decide, con una certa saggezza, qual è il miglior posto dove portare lo sguardo successivamente. Cioè c'è una fase di scelta del seguente bersaglio su cui posare lo sguardo.

Quindi c'è una parte di elaborazione, in questo intervallo, in cui viene elaborato, riconosciuto e integrato ciò che cade nella porzione centrale della retina; successivamente si ha un periodo in cui lo scopo principale è di valutare quello che sta in periferia per decidere su cosa portare la fovea subito dopo.

Tipi di cellule Ganglionari e il Binding Problem

Per distinguere le proprietà fasiche e toniche di risposta (M e P), gli studiosi hanno tratto alcune decisioni generali. Questa conclusione, a livello molto generale, è: a livello retinico esistono molteplici famiglie di cellule ganglionari, che oggi si sanno essere distinguibili sulla base di diversi criteri e indizi, ciascuna delle quali è specializzata per lo svolgimento di alcune particolari funzioni. È un po' come dire che dalla retina si originano segnali di natura diversa, che corrono in modo **PARALLELO** (concetto di vie parallele, di meccanismi paralleli) e forniscono gli altri centri cerebrali informazioni ed elementi relativi ad aspetti diversi dell'immagine.

Mentre per noi il vedere è un tutt'uno (forme, colori, movimento, localizzazione, sfuocato, a fuoco…), se si entra nelle proprietà delle cellule ganglionari, si scopre che esiste una costellazione di cellule ganglionari, e ciascuna sottoclasse si occupa di fornire specificatamente alcune informazioni.

In altre parole è come dire che la scena contiene tante caratteristiche visive (posizione, distanza, grandezza, forma, movimento), dette **features**, che sono elaborate separatamente e poi in qualche modo, ad oggi ancora abbastanza misterioso, vengono a realizzare una percezione che sentiamo come unitaria.

Questa è una delle sfide più grandi sui cui si sono soffermati i neuroscienziati negli ultimi vent'anni; è un problema che un po' richiama alcune cose già dette e in parte va sotto il termine di **BINDING PROBLEM** (problema del legame).

Dimostrazione: *(rielaboro quanto avvenuto in aula, ndr*)

Il professore dà delle istruzione e successivamente mostra una figura. Le istruzioni sono: ricordare le lettere centrali. Viene mostrata la figura per qualche istante. Le due lettere sono L e T. Lo scopo è di far notare come nessuno, o quasi, abbia notato il resto dell'immagine, su cui si basa l'esperimento. Chi ha notato il resto dell'immagine riporta quanto visto:

- una croce arancione;

- un quadrato rosa/fucsia;

- un anello blu;

- un triangolo verde;

Viene poi mostrata di nuovo l'immagine. Presentava delle forme colorate ma non esattamente quelle riportate.

Quello che vuole dimostrare questo esperimento è che le persone mostrano una buona capacità nel riportare, dopo un tempo né troppo breve né troppo lungo, che cosa era rappresentato nella figura e il colore. Non vengono riportate figure e colori che non erano presenti, ma questi vengono accoppiati in maniera errata! Quindi le informazioni vengono raccolte tutte, ma vengono inventate delle "congiunzioni illusorie" ("**illusory bindings**").

Questo porta a capire che il legame fra proprietà diverse di un oggetto non è ovvio, non è scontato. Un po' è comprensibile, infatti è stato rilevato come cellule diverse portino informazioni diverse. Questi segnali vanno riassemblati nel modo giusto. Il sistema è in grado, separatamente, di codificare colori e forme, ma metterli assieme non è scontato. Nell'immagine sono insieme, appartengono allo stesso oggetto, si trovano nella stessa posizione di spazio, e questi sono infatti i presupposti per fare il binding, MA NON è scontato! Ci vuole una "colla" che leghi insieme le diverse proprietà di un oggetto, affinché si percepisca con tutte le sue proprietà.

Il binding va fatto, non viene gratis (*riporto testualmente, rende l'idea a mio avviso, ndr*). Si fa sulla base della comune appartenenza di due proprietà, forma e colore, nella medesima posizione spaziale. Questa unificazione è un processo attivo che richiede tempo e anche attenzione verso quel determinato oggetto. Se lascio invece che l'immagine sia visibile per un tempo breve e soprattutto distolgo l'attenzione dell'individuo da quell'oggetto (per esempio dicendo di focalizzarsi sulle lettere) il binding NON avviene. E' uno dei problemi più affascinanti.

La codifica in parallelo da parte di cellule ganglionari diverse

Per individuare classi diverse di cellule ganglionari ci si avvale di varie tecniche: il microscopio (diversa grandezza, diversa ramificazione dell'albero dendritico…), metodi immunoistochimici (per cui alcune esprimono dei recettori, altre altri…), monitoro dove giungono i diversi assoni del nervo ottico (vediamo se cellule ganglionari diverse terminano in strutture target diverse), il colore.

Per quanto riguarda il **colore**: alcune cellule ganglionari sono completamente indifferenti al colore, mentre altre sono cromaticamente selettive.

- Si dice che una cellula è **indifferente al colore** quando questa, con un determinato antagonismo centro/periferia, percepisce esclusivamente un'eventuale differenza di luminanza: non spettrale, non in termini di lunghezza d'onda, ma in termini di quantità di luce. Una cellula di questo tipo non riscontra alcuna differenza se viene colpita da un fascio di luce rossa sul centro, e un fascio di luce verde sulla periferia, con medesima intensità di luce. C'è differenza cromatica fra centro e periferia, ma in termini di luce non vi è alcuna differenza. Le differenze cromatiche non contano.
- Viceversa, vi sono cellule che invece sono **selettive.** Si possono trovare in forme variabile: vi sono le cellule come quella mostrata in figura. (*prof descrive la figura, ndr*). Sono mostrati centro e periferia della cellula in questione: il centro non è semplicemente on, ma è rosso e on. Questa cellula è attivata da un fascio di luce rossa che colpisce il centro. Se viene colpito il centro con un fascio di luce verde la cellula NON si attiva. (NB: questo è un tipo! Ci sono anche cellule con centro verde/on e così via…). L'illuminazione della periferia con la luce rossa attenua in parte la risposta del neurone, che però è ancora più inibita se colpisco la zona circostante con una luce verde.(*ndr: nell'immagine è riportata anche la frequenza di scarica del neurone. In questo caso, rispetto al precedente in cui il fascio colpiva il centro, la frequenza di scarica è minore. La figura mostra una cellula ganglionari rosso/on e/o verde/on, non mi è molto chiaro, credo si capirà dalle slides quando le avremo; ndr*).

Esistono cellule ganglionari sensibili da un punto di vista cromatico e altre che invece non lo sono.

Si è già parlato di sistema magnocellulare e parvocellulare. Il sistema M è fatto di neuroni cromaticamente indifferenti, infatti questo sistema è anche detto "canale della luminanza". Mentre il sistema P è detto "canale della cromaticità", dal momento che è squisitamente sensibile alla cromaticità.

(viene mostrata una tabella che riassume una serie di elementi distintivi per cellule ganglionari di tipo M e di tipo P, cercando di coglierne le implicazioni, ndr)

Si noti ancora una volta che oggi si sa che le cellule M e P non sono le uniche presenti: esistono altri canali che in parallelo forniscono informazioni. Uno è quello delle cellule ganglionari fotosensibili, un altro, forse a sua volta scomponibile in sottoclassi, è quello delle cellule del sistema coniocellulare (K).

-PERCENTUALE RELATIVA: sono estremamente sbilanciate dal punto di vista della numerosità; le cellule M sono circa 10% mentre le cellule P sono circa 80%.

- STRUTTURA: le cellule M, al microscopio, presentano corpi cellulari più voluminosi e alberi dendritici più estesi e robusti. Le cellule P invece hanno corpi cellulari più piccoli e alberi dendritici più esigui.

- DISTRIBUZIONE SULLA RETINA: è un punto da chiarire. Stiamo parlando di densità di queste cellule. Entrambe tendono a farsi meno dense via via che si spostano dalla periferia. La visione periferica è a risoluzione più bassa e pertanto richiede un numero minore di cellule ganglionari. In periferia, dove peraltro anche i fotorecettori sono meno fittamente addensati e sono anche più voluminosi (i segmenti esterni sono più ampi), si ha un forte grado di convergenza, molti fotorecettori convergono su un'unica cellula ganglionare, e pertanto servono meno cellule ganglionari. Quindi questo è vero sia per le cellule M sia per le P. Questo gradiente di densità è più accentuato per quanto riguarda le cellule P: queste cellule dominano nettamente la fovea e parafovea (primi 5-10 gradi attorno alla fovea). Quindi l'affermazione generale è più vera per le cellule P che per le cellule M. Addirittura per le cellule M si mette un punto interrogativo (*vedi tabella, ndr*). Per quanto tendano a decrescere in densità dal centro alla periferia, al centro prevalgono grandemente le cellule P; per le cellule M il gradiente è abbastanza esiguo.

-VELOCITA' DI CONDUZIONE: non si parla di latenza, del tempo necessario per l'insorgenza del primo potenziale d'azione che nasce quando la cellula è opportunamente stimolata con un fascio di luce; ma si parla di velocità di conduzione. Questa è molto maggiore per le cellule M (hanno gli assoni più voluminosi!) rispetto alle cellule P. Questa velocità è di circa 15 m/s per le M e circa 6 m/s per le P. Alcuni studiosi hanno sviluppato delle teorie su questo punto ed è un argomento molto interessante: se con uno stimolo vengono attivate sia le cellule M che le cellule P, i segnali veicolati dalle M raggiungono prima gli altri centri, inclusa la corteccia cerebrale. È come se "preparassero il terreno" ed è proprio sul significato di questo che gli studiosi hanno sviluppato delle teorie. Potrebbero essere responsabili di una fase preliminare di elaborazione visiva, a cui andranno ad aggiungersi poi altri dettagli.

-LATENZA DI RISPOSTA: rappresenta l'intervallo compreso tra l'insorgenza dello stimolo e il primo spike. Anche questa differisce, è inferiore per le cellule M rispetto alle cellule P.

- PROIEZIONI: è un dettaglio che verrà trattato in seguito. Entrambi i tipi di cellule proiettano al talamo, al nucleo genicolato laterale. Proiettano però in modo segregato, distinto. Inoltre indirettamente, tramite il talamo, proiettano in modo segregato anche sulla corteccia visiva primaria.

- OPPONENZA CROMATICA (selettività cromatica di cui detto poco prima): è quasi un assioma che le cellule M sono indifferenti alla cromaticità. Questo può portare a pensare che ricevano segnali solo dai BASTONCELLI tramite i circuiti retinici. NON E' COSI': certamente ricevono

segnali dai bastoncelli ma ricevono segnali ANCHE dai CONI. Questi segnali provenienti dai coni vengono però mescolati. Si ricordi che affinché si abbia la visione dei colori è necessario che i segnali provenienti dai coni si CONFRONTINO e, dal punto di vista proprio dell'operazione che il circuito deve eseguire, si tratta di una sottrazione: devo calcolare una differenza tra l'attivazione di due tipi diversi di coni. In questo caso i circuiti sottostanti le proprietà delle cellule M eseguono una somma, e determinano quindi una risposta indifferenziata per quanto riguarda il colore. Tutte le cellule P hanno invece, in modo più o meno marcato, selettività cromatica. Su questo vanno però fatte due precisazioni:

- Da cosa nasce questa selettività cromatica? Nasce da segnali che provengono dai coni. Come si realizza questa selettività cromatica? Il centro del campo recettivo di una cellula ganglionare di tipo P riceve segnali da solo UNO dei tre tipi di coni, quindi il centro è dominato da un tipo di cono. La periferia, ad azione antagonistica, è dominata da un tipo di cono.Talvolta la periferia è meno selettiva: si ha l'evidenza che la periferia possa anche, in una certa misura, miscelare i coni, non in modo perfettamente uguale, ma non è così selettiva come il centro.
- L'altra annotazione da fare è il fatto che si realizza antagonismo non tra luce (*immagino tra intensità di luci diverse*, *ndr*) ma tra coni diversi. Gli antagonismi riportati dalla tabella sono:

- tra coni L e M (rossi e verdi), che ovviamente può essere M+ e L - o viceversa;

- tra coni S e L+M (la da tricromatica diventa quadricromatica): si hanno quindi sia coppie antagoniste rosso/verde, sia giallo/blu (se miscelo segnali L e M in un certo senso sto codificando il giallo). Quest’ultimo punto però, a differenza di quanto riportato sulla tabella, NON è CORRETTO: sappiamo oggi che il sistema delle cellule P ha certamente opponenza cromatica, ma solo del tipo L/M o M/L (ha solo quello rosso/verde non quello giallo). L'opponenza giallo/blu la presenta invece un altro tipo di cellule. Su questo punto negli ultimi dieci anni sono stati fatti notevoli progressi.

- <u>INPUT DAI BASTONCELLI</u>: è già stato trattato. Riassumendo si noti che pur essendo sicuramente presente, per le cellule M non è l'unico input! L'input dei bastoncelli è invece di secondaria importanza per le cellule P.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 6/3/2013 (2)

Sbobinatore: Giulia Caltran

Revisore: Maria Lovato

06/03/2013

2°ora Fisiologia e fisiopatologia

Prof. Chelazzi

Domanda: Ma quindi tutte le cellule P hanno il contrasto L-M e solo alcune hanno anche il contrasto S-L,M?

Risposta: No, nonostante su molti testi (anche nella tabella mostrata) si parli sia di contrasto L vs M (rosso-verde) che di contrasto S vs L,M (blu-giallo), le cellule P hanno solo il contrasto L vs M. L'altro tipo di contrasto invece è di competenza di un'altra classe di cellule ganglionari che, ad oggi, rientrano nella categoria delle koniocellulari (K).

Il gruppo delle koniocellulari si ritiene che sia una classe molto eterogenea, suddivisa in tre sottotipi di cui uno è quello che si occupa del contrasto blu-giallo.

Ci restano da analizzare quattro caratteristiche che differenziano la classe M e la classe P delle cellule ganglionari.

Sensibilità al contrasto

Con il termine "**contrasto**" nel campo della visione si intende il divario fra due regioni limitrofe.

Il contrasto rappresenta il fondamento della visione in quanto serve per generare dei segnali nervosi relativi alle differenze, ai contrasti.

Questi contrasti possono essere:

- di luminanza o luminosità (una regione più chiara e una più scura)
- contrasti cromatici (diverso colore)
- contrasti di orientamento (ad esempio una matrice regolare di elementi tutti orientati di un certo grado a sinistra dentro cui si notano due, tre elementi orientati a destra)
- contrasto di movimento o dinamico (un insieme di elementi che si spostano tutti in una direzione e un paio che restano fermi o si spostano in direzione opposta)
- contrasti di altra natura

Per sensibilità al contrasto ci si riferisce al **contrasto di luminanza**.

Fermo restando quanto detto prima, cioè che le cellule P sono sempre sensibili alla cromaticità e le cellule M quasi mai, entrambi i tipi sono sensibili ai contrasti di luminanza. Tuttavia le cellule M lo sono in misura molto maggiore.

Come si misura la sensibilità al contrasto di una cellula?

In un campo recettivo centro-periferia posso indirizzare un fascetto di luce al centro rispetto a uno sfondo più scuro. Ma il fascetto di luce può essere molto debole e quindi stagliarsi poco rispetto allo sfondo.

Ad esempio un cerchio di colore azzurro con all'interno un altro cerchio di un azzurro di poco più chiaro del primo (*disegnato dal prof*) potrebbe essere un esempio di contrasto a polarità positiva (il centro è più luminoso dello sfondo) anche se è un contrasto abbastanza basso (circa 5-10%).

C'è un metodo standard per misurare il contrasto: **i reticoli sinusoidali**.

Spostandoci da sinistra verso destra nella tabella il contrasto del reticolo si riduce sempre di più, da un 50-60% va diminuendo, si sbiadisce: le zone nere dell'immagine sono un po' più chiare e quelle chiare un po' più scure.

Scendendo nella tabella cambia invece la frequenza spaziale: in alto la frequenza, cioè i numeri di cicli della sinusoide nell'unità di spazio, è abbastanza bassa, man mano che si scende aumenta.

In merito consideriamo il comportamento delle cellule M e delle cellule P.

Le **cellule P** sono attive e rispondono solo se sul loro campo recettivo mostro reticoli sinusoidali bianco-nero con contrasto molto alto (a partire dal 20-30%) mentre non rispondono se è basso (5-10%), sebbene noi non percepiamo l'immagine come omogenea (grazie alle cell M).

Le **cellule M** invece rilevano stimolo a contrasto molto più basso: grazie a queste siamo capaci di vedere dei reticoli a contrasto molto inferiore al 20-30%.

Questo significa che la visione delle forme sfumate, appena accennate in termini di contrasto, dipende dal sistema M, mentre le cellule P sono responsabili di una visione ben definita del contrasto.

Risoluzione spaziale

Le cellule M sono attivate da frequenze spaziali medie o basse (cioè con pochi cicli nell'unità di spazio) ma non sono attivate quando le bande sono molto ravvicinate. Ad elevata frequenza spaziale infatti non riescono a discernere quelle bande e vedono un pattern omogeneo.

Le cellule P invece hanno un'eccellente risoluzione spaziale, cioè un'elevata capacità di risolvere il dettaglio. Sono attivate anche da pattern sinusoidali con le bande molto strette e fitte. È una misura di risoluzione spaziale, cioè di **acuità**.

In definitiva il sistema M ha maggior sensibilità al contrasto ma minore risoluzione spaziale; il sistema P richiede invece contrasti più marcati ma poi sa vedere nel dettaglio. La risoluzione spaziale per le cellule P in regione foveale è così alta che corrisponde a un cono per banda.

Risoluzione temporale

Si immagini uno stimolo luminoso che invece di essere stazionario nel tempo è intermittente o oscillante, cioè vedo uno sfarfallio (lo stimolo si accende e si spegne). Supponendo che lo stimolo abbia caratteriste adeguate per una data cellula ganglionare (ad esempio accendendo lo stimolo luminoso al centro di una cellula a centro ON).

L'attività della cellula segue la tempistica dello stimolo ma dipende con che frequenza viene dato lo stimolo stesso. Se ad esempio stimolo ad 1Hz vuol dire che il totale di fase di accensione e spegnimento (un ciclo completo) dura un secondo, se a 2Hz dura mezzo secondo, e così via. A 10 Hz vuol dire che l'intero ciclo si ripete dieci volte in un secondo.

A un certo punto l'intermittenza è così rapida che non ne trovo traccia nell'attività del neurone, il neurone non segue la cadenza temporale dello stimolo. Lo stimolo è troppo frequente per quel neurone che resta attivato, non modula la sua attività nel tempo. Ho valicato la **soglia di risoluzione temporale** per quel neurone, vedo lo stimolo costante anche se non lo è.

Se eseguo questo test sulle cellule P e sulle cellule M ottengo un quadro molto diverso.

Le **cellule P** cessano di modulare nel tempo già per frequenze di 15-20 Hz e la loro attività diventa costante, come se lo stimolo ci fosse sempre; per le **cellule M** questa capacità di risolvere lo stimolo oscillante si mantiene fino a 60-70 Hz. Ciò significa che il sistema M è estremamente competente nello star dietro alle variazioni dinamiche nel tempo della scena visiva,. Il sistema P è più lento.

Questa caratteristica si mette in relazione con la <u>codifica del colore</u>.

Se mostro a una persona uno stimolo intermittente bianco-nero osservo che fino alla frequenza di 50Hz il soggetto continua a cogliere lo sfarfallio. Oltre questa frequenza lo stimolo diventa stabile. Se lo stimolo è un punto bianco su sfondo nero lo vede come un punto grigio stabile.

Se lo stimolo è in alternanza rosso-verde occorre distinguere nel caso in cui abbiano uguale o diversa luminanza.

- Se ad esempio il verde è più brillante del rosso alterno uno stimolo di diversa cromaticità ma anche di diversa luminosità. Il soggetto vede che lo stimolo diventa costante a 60 Hz, tuttavia già a circa 20 Hz non distingue più tra verde e rosso e vede giallo.
- Se invece rosso e verde hanno uguale luminanza si ha un'oscillazione puramente cromatica: lo sfarfallio termina a 20-25 Hz e lo stimolo è giallo.

Quando alterno bianco-nero, ne risulta percezione finché c'è uno dei 2 sistemi M e P che risolve temporalmente → fino a 60 Hz.

Nel secondo caso, poiché gli stimoli rosso e verde differiscono per luminosità, allo stesso modo avrò un sistema che mi permette di cogliere lo sfarfallio fino a 60 Hz. Tuttavia questa capacità si dissocia nei due tipi cellulari perché la capacità di cogliere lo sfarfallio è dipendente dal sistema M mentre il sistema P va incontro a una fusione temporale già a 20 Hz. A questa frequenza infatti si vede un colore che è la fusione tra rosso e verde: la visione cromatica s'è fatta continua. Il fatto che differiscano di luminanza i due stimoli da ancora un po' di forza al sistema M per risolvere i due stimoli sulla base della luminanza e non della cromaticità.

Nel caso in cui due stimoli abbiano uguale luminanza, oltre i 20 Hz il sistema P non risolve più (vedo giallo) e poiché non c'è differenza di luminanza non vedo neanche più lo sfarfallio. Il sistema M non è più stimolato da nulla perché è acromatico e non può contribuire a una variazione in quel range di frequenze tra 20 e 60 Hz.

Quindi con questo test, eseguito con o senza differenza di luminanza, posso isolare il contributo delle due classi di cellule.

C'è anche un risvolto pratico: posso prendere un osservatore e fargli fare il mestiere che farebbe un'apparecchiatura sofisticata, cioè stabilire se due stimoli luminosi cromaticamente diversi hanno o no uguale luminanza. Presento uno stimolo rosso e uno verde ad intermittenza, alla frequenza di 20 Hz, e mi faccio dire se vede o meno lo sfarfallio. Se tutto si ferma è la prova che sono esattamente uguali in luminanza; se invece continua lo sfarfallio so che non sono ugualmente luminosi. A quel punto, vario la luminanza di uno dei due colori fino a quando il soggetto mi dice di non vedere più lo sfarfallio. Solo allora posso dire che i due stimoli hanno uguale luminanza. Ho generato due stimoli isoluminanti. Questo metodo si chiama in inglese **FLICKER PHOTOMETRY**: è un approccio psicofisico di studio fine, quantitativo della percezione in grado di stabilire quando due ! stimoli hanno identica luminosità.

LE VIE DI PROIEZIONE VISIVA

Il primo punto è capire che destinazione hanno le fibre del nervo ottico (ciascuno costituito da circa un milione di fibre).

La principale via di proiezione è la via **RETINO-GENICOLO (TALAMO)-CORTICALE**; questa via ha il compito di sottendere la nostra visione conscia, l'esperienza visiva conscia.

Ciò vuol dire che, se viene danneggiata questa via, la visione conscia non è possibile; tuttavia anche questa via determina processi a livello della corteccia che non sono consci.

Questa via si compone del nervo ottico che raggiunge il chiasma ottico, dove avviene una parziale decussazione delle fibre; si costituisce così da ciascun lato il tratto ottico che va a raggiungere il nucleo genicolato laterale del talamo. Da qui prendono origine le proiezioni talamo-corticali che raggiungono la corteccia visiva primaria V1 o corteccia striata.

Esaminiamo alcune caratteristiche di questa via iniziando da che cosa avviene a livello del **chiasma ottico**. A questo punto della via si ha una parziale decussazione delle fibre.

Perché avviene questa parziale decussazione?

Immaginiamo di vedere entrambi i bulbi oculari il cui asse ottico converge su un punto di fissazione.

L'**asse ottico** è l'asse che congiunge il punto di fissazione con la fovea, passando per il centro ottico. Quanto più punto di fissazione è vicino all'osservatore, tanto è maggiore il grado di convergenza.

Il punto di fissazione suddivide il campo visivo in un **emicampo visivo** di destra e uno di sinistra. Per la gran parte i due emicampi sono binoculari, cioè si tratta di una porzione di emicampo visivo destro e sinistro che hanno una proiezione ad entrambi gli occhi. Non tutto il campo visivo è binoculare ovvero ci sono segmenti monoculari (o **crescenti monoculari**) che proiettano solo alla retina nasale ipsilaterale.

Considerando la metà destra dello spazio questa proietta sull'emiretina nasale di destra e temporale di sinistra, quindi queste due emiretine vedono la stessa parte di campo visivo (hanno la stessa competenza) e le due emiretine dello stesso bulbo possiamo dire che vedono lo spazio visivo opposto.

Le fibre che veicolano informazioni relative alla stessa parte di spazio avranno uguale destinazione.

Quindi è necessario che a livello del chiasma in cui convergono i due nervi ottici alcune fibre passino dalla parte opposta: le fibre che provengono dall'emiretina nasale di ciascun bulbo decussano. In questo modo <u>in ciascun tratto ottico sono presenti tutte quelle fibre che trasportano informazioni dell'emicampo visivo opposto</u>.

Un'altra via di proiezione visiva è quella **RETINO-TETTALE**, cioè quella via che termina al tetto del mesencefalo, a livello del collicolo superiore.

Questa proiezione permette di usare le informazioni di natura visiva per innescare risposte automatiche di orientamento dello sguardo (**movimenti saccadici**), nonché della testa e posturali di tutto il corpo. Sono quindi <u>riflessi di integrazione viso-motoria</u>: lo stimolo visivo eroga in via automatica una risposta motoria. Sappiamo che queste risposte motorie sono impedite nel caso di una lesione al collicolo superiore.

Il collicolo superiore è implicato in <u>forme rudimentali di percezione visiva</u> che poi interessano anche la corteccia, ma che non passano dalla via principale. Infatti a partire dal collicolo superiore giungono ad un altro nucleo del talamo, il Pulvinar, per terminare in regioni visive-associative (non in V1). Questo fatto si è riscontrato in soggetti che sono diventati ciechi per un danno alla via retino-genicolo-corticale oltre il chiasma ottico, cioè o a livello della corteccia visiva primaria, o delle radiazioni ottiche o del tratto ottico di un lato (ad esempio a causa di un ictus). Il paziente si presenta con una <u>**emianopsia omonima**</u>. Ad un esame campimetrico (misura della capacità visiva in modo sistematico) se la lesione è nel lobo occipitale destro la! cecità riguarda la metà sinistra del campo visivo (con entrambi gli occhi). Ad un'analisi attenta, nella vita quotidiana questi pazienti presentano una qualche abilità visiva anche nell'emicampo opposto all'emisfero dove hanno la lesione (vanno a sbattere contro gli oggetti un po' meno di quello che ci si aspetterebbe).

Immaginiamo che il paziente guardi un oggetto davanti a sè (senza adottare la strategia compensatoria esplorativa di spostare lo sguardo e comprendere l'oggetto nell'emicampo che riesce a vedere). Per provare la presenza di prestazioni visive riguardanti l'emicampo che non viene visto alcuni studiosi hanno sottoposto dei pazienti con una enianopsia omonima a un test: accertandosi che il loro sguardo fosse fermo, hanno mostrato loro degli stimoli a destra e sinistra su un monitor. Il paziente doveva dire quando vedeva lo stimolo e quando no: ad esempio un paziente con la lesione a destra non vedeva gli stimoli a sinistra.

Il passo successivo fu quello di associare ad ogni stimolo visivo anche uno stimolo uditivo e il paziente doveva puntare la mano a destra o a sinistra. Si scoprì così che il paziente puntava dalla parte giusta e nella direzione giusta (es. più su o più giù). Le risposte non erano precisissime ma dimostravano inequivocabilmente che vi sono delle risposte visive e che sono in grado di controllare questa risposta motoria inconsapevole.

Questo fenomeno ha preso il nome di **blind sight** (visione cieca, inconsapevole) e ad oggi si pensa che il responsabile sia il collicolo superiore, cioè la via retino-tettale che proietta a regioni della corteccia visiva ma non in V1. Negli ultimi anni questi studi hanno permesso di iniziare a considerare delle strategie riabilitative per questi pazienti, una sorta di addestramento.

Un'altra via di proiezione visiva è la via **RETINO-PRETETTALE**. Questa via è responsabile del controllo dei riflessi pupillari e del riflesso optocinetico, un riflesso viso-motorio ma diverso da quelli legati al collicolo superiore, movimento non saccadico degli occhi trattato più avanti.

Un'altra proiezione è quella **RETINO-IPOTALAMICA** che raggiunge alcuni nuclei dell'ipotalamo e va ad influenzare i ritmi circadiani. A questi nuclei proiettano le cellule ganglionari fotosensibili e forse anche altri tipi di cellule ganglionari.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 7/3/2013 (1)

Filippo Canella 7/03/2013

Assistente del prof. Leonardo Chelazzi

MODALITÀ D'ACQUISIZIONE DEI DATI NEUROFISIOLOGICI

Nel cervello ci sono centinaia di miliardi di neuroni, di questi 30 miliardi si trovano nella corteccia, e formano un numero grandissimo di connessioni tra loro. Grazie all'evoluzione di nuove tecniche è stato possibile comprendere numerose informazioni sul funzionamento del cervello, sia a livello molecolare, cellulare e di gruppi di cellule.

REGISTRAZIONI ELETTROFISIOLOGICHE

Esistono numerosi tipi di registrazione elettrofisiologica. I tre principali tipi a carattere invasivo, che si distinguono per il diverso livello a cui avvengono, sono:

- reg. **intracellulare**ïƒ si analizzano i tipi di corrente che i singoli canali si scambiano
- reg. **extracellulare**
- reg. di un **pool di neuroni**ïƒ si va a considerare un'area funzionale in cui le informazioni dei singoli elementi vengono coordinate

L'elettroencefalogramma (EEG) (*lei parla di elettrocorticogramma, ma più avanti spiegherà che l'ECG è una tecnica che prevede l'applicazione degli elettrodi sulla dura madre, mentre è l'elettroencefalogramma che prevede l'applicazione sulla cute)* è un esempio di registrazione non invasiva che viene eseguita posizionando gli elettrodi a livello cutaneo e che quindi può essere applicata sull'uomo sia a scopo diagnostico che a scopo sperimentale.

REGISTRAZIONE INTRACELLULARE

Detta anche **patch clamp**, è una tecnica usata in elettrofisiologia per misurare le correnti che attraversano singoli canali ionici presenti nella membrana cellulare ed è stata messa a punto negli anni '70. La tecnica del patch clamp può essere utilizzata per indagare le varie tipologie trasmissive tra le cellule e anzi ha consentito di individuare il potenziale non solamente degli assoni di cellule di grandi dimensioni, già rilevate dalle tecniche tradizionali di voltage clamp, bensì quelle di tutti i mammiferi compreso l'uomo.

Funzionamento: consiste nel bloccare la differenza di potenziale elettrico in una piccola area della membrana cellulare o dell'intera cellula. Tramite una micro pipetta, che aderisce alla superficie cellulare, si va ad isolarne una porzione (μm^2) in cui siano presenti 1-2 canali.

Strumentazione:

- Elettrodo metallico inserito in una pipetta riempita con una soluzione fisiologica compatibile con le caratteristiche sia del mezzo esterno che del mezzo interno.
- Campione di tessuto in esame

- Microscopio con bracci meccanici dove vengono inserite le micro pipette per movimenti di precisione. Il movimento viene guidato dall'operatore osservando l'intensità dei segnali elettrici cellulari.
- Sistema di amplificazione e registrazione in esame abbiamo infatti correnti molto piccole (μA)

Una volta isolata una porzione di membrana cellulare ci sono 4 modalità di registrazione:

1. **Sulla cellula**. Semplice adesione alla membrana cellulare.

- La cellula rimane intatta
- La micro pipetta può perfondere il neurotrasmettitore per generare un impulso nella cellula in esame. Si possono quindi studiare gli effetti che questo provoca sul canale e quante correnti si generano.
- Si può ottenere una curva dose-risposta usando più cellule, rilevando l'entità della risposta a diverse dosi di neurotrasmettitore o farmaco in esame.

1. **Cellula in toto (whole cell)**. Applicando una pressione negativa, si rompe la cellula e si rimane adesi ad essa per mantenerne la continuità (si ottiene un punto di registrazione interno alla cellula, la micro pipetta, e quindi l'elettrodo diventa parte della cellula).

- La cellula rimane intatta
- Si registrano correnti dall'intera cellula (molti canali)
- Essendo la micro pipetta notevolmente più grande della cellula, si ha un ristretto lasso di tempo – dell'ordine di una decina di minuti – in cui la cellula mantiene le sue proprietà e attività fisiologiche. Successivamente si verifica una dispersione del materiale citoplasmatico.

1. **Inside-out** (ciò che era all'interno della cellula risulta poi essere all'esterno). Applicando una leggera trazione, si rompe la cellula per ottenere la porzione con un singolo canale.

- Permette di manipolare l'ambiente intracellulare. Ex. Permette lo studio di canali attivati da ligandi intracellulari.

1. **Outside-out** (si mantiene la distinzione tra esterno e interno della cellula). Applicando una leggera trazione, si rompe la cellula per ottenere la porzione con un singolo canale e si fa in modo che la membrana si richiuda (in ambiente acquoso lo strato fosfolipidico tende molto facilmente a riassociarsi).

- Permette di esaminare le proprietà di canali ionici esposti a differenti soluzioni extracellulari
- Si può ottenere una curva dose-risposta

Questa tecnica di registrazione ha permesso di scoprire che, benché le modalità di trasmissione di un impulso siano comuni, neuroni diversi presentano diverse caratteristiche elettriche (ex. Frequenza del potenziale d’azione, forma dell’onda) sia a riposo che nello stato eccitato tanto da poterli identificare univocamente.

Ambiti di utilizzo del patch clamp:

- Colture cellulari (più facilmente non nervose, ex. Cellule batteriche)
- Singole cellule isolate
- Sottili fettine di tessuto cerebrale (posso studiare la microcircuiteria stimolandolo in diversi punti per analizzarne la risposta, durante la procedura il tessuto deve essere mantenuto in vita ex. Molto utilizzato per ippocampo)
- Animali in vivo (posso sottoporre l'animale ad uno stimolo ed andare ad analizzare in vivo la risposta del neurone)

Elaborazione recente di un sistema completamente automatizzato dove i bracci meccanici si muovono grazie ad un algoritmo e sempre dal sistema vengono rilevate le correnti che permettono di effettuare il clump, senza dunque la necessità del lavoro dell'operatore e con maggiore precisione.

Potenzialità:

- Studio di malattie quali epilessia, autismo, Alzheimer (su modello animale)
- Potrebbe permettere di descrivere come le malattie cambiano le molecole in specifiche cellule di un organismo vivente
- Potrebbe permettere registrazioni multielettrodo, ovvero analizzare più cellule e come queste interagiscono
- Classificazione morfologica, genetica, funzionale di migliaia di neuroni (ex. Caratterizzazione cellule ganglionari fotosensibili: tipi di neuroni a cui si lega; risposta a stimoli diversi per lunghezza d’onda, intensità, durata; come sono modulate da altre cellule (vedi cell. Amacrine).

REGISTRAZIONE EXTRACELLULARE

Effettuata essenzialmente in vivo su una singola cellula per studiarla nel suo ambiente naturale. È il metodo di elezione per lo studio di sistemi sensoriali, ha permesso inoltre lo studio dell'ippocampo.

Si inserisce un elettrodo con lo scopo di avvicinarsi il più possibile alla cellula di interesse senza toccarla né danneggiarla. Durante la trasmissione di un impulso lungo l'assolemma, nel mezzo extracellulare, a livello dei canali ionici, si vengono a creare dei flussi di ioni, sia entranti che uscenti rispetto al neurone. Questo da origine a un campo elettrico. L'elettrodo è in grado di registrare le variazioni di questo campo di potenziale extracellulare.

Spike extracellulare: potenziale tempo-dipendente che viene registrato in un punto specifico del campo extracellulare di un neurone durante uno dei suoi potenziali d'azione

Singola unità: un singolo neurone attivo i cui spike possono essere facilmente discriminati e isolati con un microelettrodo

La difficoltà oggettiva di questo tipo di registrazione è riuscire a distinguere il segnale del neurone di interesse dal "rumore di fondo" dato dalla sovrapposizione dei segnali provenienti dagli altri elettroni che si trovano in prossimità dell'elettrodo.

Modalità di registrazione

Strumentazione:

- Elettrodo metallico (tungsteno) ricoperto da una cuticola isolante in modo da limitarne la porzione ricevente (7-10μm) e, di conseguenza, limitare il numero di segnali registrati.
- Fluido extracellulare, che esercita un'azione di **filtro passa basso**ï*f* le alte frequenze sono molto più ridotte delle basse frequenze. Il fluido funziona quindi da filtro per i segnali nervosi provenienti da più lontano (e che quindi non sono di interesse).

Infatti:

i potenziali d'azione sono segnali ad alta frequenza,

più la fonte del campo di potenziale è lontana dall'elettrodo, maggiore sarà lo spazio da percorrere all'interno del fluido e, per conseguenza, l'attenuazione del segnale. NdR.

La selezione combinata di questi due elementi consente una localizzazione spaziale pressoché certa (margine d'errore di pochi μm).

Modulo funzionale: sistema organizzativo di varie aree cerebrali, in cui le cellule presenti hanno la stessa funzione, che permette un'ottimizzazione di spazio, risorse e tempi di trasmissione dell'impulso.

- Sistema di amplificazione e registrazione (correnti nell'ordine di nA)

Nonostante la selezione il segnale registrato è un segnale composto, dato dalla sovrapposizione dei segnali provenienti da più cellule. Per riuscire a isolare i vari segnali è necessario saper riconoscere i vari tipi d'onda. Il riconoscimento – manuale o elettronico – si basa su caratteristiche peculiari quali la frequenza, la forma dell'onda: quella di un neurone più vicino sarà più grande un quella di uno più lontano (nonostante si tratti di pochi μm di differenza), tipi di neuroni diversi hanno forme d'onda diverse.

Registrazioni possono essere condotte su:

A_ animali sotto anestesia: permette lo studio di particolari proprietà. L'accesso dell'elettrodo avviene attraverso le cellule della dura madre, perché la pipetta è molto delicata e non può trapassare l'osso.

Ex. Prop. Visive: identificazione delle funzioni della varie stazioni di elaborazione

Funzionamento cellule centro on/centro off

[La corteccia visiva primaria risponde a stimoli orientati, perché il suo campo recettivo non è fatto da un centro e da una periferia, ma da una regione allungata centrale, che risponde allo stimolo, e da un centro inibitorio periferico, che indirizza lo stimolo.]

B_ animali svegli: studio delle funzioni cognitive e dei correlati comportamentali

Si utilizzano delle camerette di registrazione che rimangono in sito. Queste presentano un tappo di apertura per dare accesso all'inserimento dell'elettrodo solo nel momento della registrazione.

Ex. Addestramento allo svolgimento di determinate azioni in risposta a stimoli visivi anche elaborati

C_ uomo (scopo terapeutico in patologie con disturbi motori e/o tremori)

Stimolazione cerebrale profonda: tecnica neurochirurgica funzionale che consiste nell'erogazione, continua o intermittente, di stimoli elettrici ad alta frequenza, mediante elettrodi di stimolazione posizionati permanentemente a livello di specifiche strutture sottocorticali (c'è però anche un'attività di registrazione a livello dell'elettrodo, soprattutto per capire se c'è una patologia in atto)

REGISTRAZIONE DI UN POOL DI NEURONI

Per lo studio del funzionamento e della coordinazione di singole cellule all’interno di un modulo

Strumentazione:

- analoga alla precedente.
- L’elettrodo, in questo caso, capta segnali a bassa frequenza che corrispondono all’attività di gruppi di neuroni e non più del singolo

Ciò che si registra sono **potenziali locali di campo.** I dati registrati sono estremamente complessi ma permette di porre in relazione tutte le varie aree.

Utilizzo di una particolare tecnica applicata agli animali dove inserisco, adagiato sulla dura madre, un patch dove sono posizionati elettrodi equidistanti (area di circa 60mm x 35mm). Quindi l'elettrodo non penetra nel cervello, ma rimane sulla superficie. Posso in questa maniera ricevere segnali da più aree. Il segnale rilevato è denominato elettrocorticografia.

Elettroencefalogramma (EEG) *(lei parla di elettrocorticogramma ma rispetto a quello che dice risulta contraddittorio, infatti anche guardando in internet con questa definizione si intende elettroencefalogramma):* è una tecnica applicata anche all'uomo in quanto non invasiva. Infatti l'elettrodo viene applicato sulla cute.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 11/3/2013 (1)

Sbobinatrice: Silvia Carlassara

Professore: Leonardo Chelazzi

11/03/2013

Stavamo parlando di proiezioni e i diversi bersagli a cui giungono, servendo funzioni diverse. E quindi abbiamo parlato delle proiezioni retino-talamo-corticale, della retino-tettale, retino-pretettale e retino-ipotalamiche e abbiamo considerato quali sono i diversi significati restando sempre sul vago.

PROIEZIONE RETINO-PRETETTALE

Qualche dettaglio in più sulla proiezione retino-tettale, la quale media due funzioni principali:

-il riflesso pupillare, cioè la costrizione della pupilla a seguito di un'esposizione a una fonte di illuminazione

-il riflesso optocinetico

RIFLESSO OPTOCINETICO

Del riflesso optocinetico se ne parla riferendosi a due ambiti:

-quando si studiano i meccanismi vestibolari, in particolare il riflesso vestibolo-oculare, che come tutti i riflessi è composto da una branca afferente, di origine vestibolare e ha a che vedere con i movimenti rotatori del capo attorno a qualsiasi asse di rotazione, e una efferente motoria composta da fibre per i movimenti compensatori degli occhi;

-in ambito dei diversi tipi di movimenti oculari. I movimenti oculari rientrano nella sfera delle attività motorie e dei meccanismi di controllo a loro sottostanti, però vengono trattati come un capitolo a se stante per diversi motivi:

1) i movimenti oculari sono di molti tipi;

2) presentano un legame stretto con l'elaborazione dei segnali visivi;

3) sui sistemi di controllo dei movimenti oculari si sono dedicati tanti studiosi arrivando a straordinari metodi di comprensione, perché dicono si tratti di un mondo più circoscritto e più semplice, con movimenti più limitati rispetto a quelli, per esempio, che può svolgere l'arto superiore.

Quello optocinetico è un riflesso, è un'azione non volontaria e dipende come stimolo dal segnale visivo, e in particolare dallo scorrimento di insieme della scena rispetto alla retina. Un esempio può essere quando ci si ritrova seduti su un treno e non si capisce se è il nostro treno a muovere, o quello adiacente. E poi non si sa se è sempre vera una delle due cose, perché possono muoversi entrambi contemporaneamente. Questa strana sensazione ha a che vedere con due segnali che possono risultare contrastanti:

-un segnale vestibolare che porta segnali su eventi di traslazioni lineari. Se anche sono al buio e non vedo niente, se vengo spostato avanti e indietro qualcosa succede a livello vestibolare.

-e segnali di natura visiva, cioè vedere un'immagine che si sposta, anche alla periferia del segnale visivo (il paesaggio che si sposta fuori dal finestrino).

Se questa sensazione si genera quando è il mio treno che si sposta, i due segnali dovrebbero essere in armonia, cioè mi arriva un segnale traslazionale che viene confermato dallo scorrimento fuori dal finestrino. Però può succedere che se la partenza del treno è lenta (accelerazione bassa), il sistema vestibolare non la rileva; però vedo il movimento esterno e quindi ci appare come se fosse l'oggetto esterno a muoversi: questa è la discrepanza. Se si muove l'altro treno allora di sicuro io non rilevo alcun tipo di segnale vestibolare, e infatti è l'oggetto che si muove.

Questo riflesso però non ha nulla a che vedere con il “mantenere lo sguardo fisso su un oggetto”. Questo non c'entra niente con il riflesso optocinetico, in quanto mantenere lo sguardo fisso su un oggetto viene definito come movimento oculare di inseguimento lento, che è una forma di fissazione dinamica. La fovea è fissa su un oggetto e se questo muove anche la fovea lo fa. Questo movimento è per certi versi non controllabile volontariamente, ma per altri si: posso decidere di fissare un oggetto o farlo inconsciamente. Il movimento oculare di inseguimento lento è strettamente correlato alla fovea, cioè non si può fissare in questo modo un oggetto se è extrafoveale.

In questo caso anzi, si tratta di un movimento che mi permette di mantenere l'oggetto di interesse sulla fovea: fisso un oggetto con la fovea e se questo si muove, anch'io sposterò lo sguardo tramite i movimenti oculari, e questo mi permette di mantenere fissa l'immagine sulla fovea. Ma nello stesso momento, cosa sta succedendo al resto del campo visivo, cioè alla scena che fa da sfondo al nostro oggetto? Si sta muovendo tutta la scena in direzione opposta: la scena è ferma, ma rispetto alla retina si muove in direzione opposta! E questa sarebbe proprio la situazione ottimale per indurre un riflesso optocinetico, che sarebbe esattamente l'opposto di quello che sto facendo. È una dimostrazione convincente che prova come il riflesso optocinetico e il movimento oculare di inseguimento lento siano due cose diverse: il movimento di inseguimento lento in questo caso prevale e inibisce l'impulso di un riflesso optocinetico, perché per noi è più importante fissare l'oggetto anziché stabilizzare l’intera scena visiva sulla retina. Quindi questo atto volontario ed intenzionale di un oggetto che si muove con la fovea non solo non è il riflesso optocinetico, ma anzi deve bloccarlo.

È anche vero che nel fissare un oggetto bisogna fare un piccolo sforzo di natura attenzionale per percepire la scena che si muove al contrario perché generalmente tutta l'attenzione è rivolta alla fovea e non ci si accorge di cosa accade nello sfondo. Il riflesso optocinetico invece si evoca quando c'è un movimento della scena e l’individuo non è impegnato nel mantenere lo sguardo fisso su qualcosa.

RIFLESSO PUPILLARE

L'altra funzione di questa proiezione retino-pretettale è il riflesso pupillare. La proiezione retino-pretettale, a sua volta composta da una componente diretta e una crociata, raggiunge il nucleo di Edinger-Westfal, da cui originano le fibre pre-gangliari parasimpatiche dirette verso il ganglio ciliare di entrambi i lati. Da qui si dipartono le fibre post-gangliari per il muscolo costrittore dell'iride: la sua contrazione chiude parte del foro pupillare a seguito di illuminazione. Per motivi già detti, l'illuminazione di un solo occhio determina il riflesso da entrambi i lati. Il neurologo con la stimolazione ora dell'uno, ora dell'altro occhio, determina se la risposta avviene a seguito di stimolazione di entrambi gli occhi in modo da evidenziare eventuali lesioni.

Studente: “A livello foveale se l'emicampo destro va nel tratto ottico di sinistra e quello di sinistra va nel tratto ottico di destra, che cosa accade per la porzione centrale, cioè quella lungo il mediano che separa i due emicampi?”

Professore: “Vi avevo parlato di campo visivo, per buona parte binoculare, salvo i due segmenti estremi laterali che son visti soltanto dalle due emiretine nasali. Poi vi ho detto anche che nel momento stesso in cui fisso l'oggetto e quindi i due assi ottici convergono su quel punto, le due

fovee sono dirette verso quel punto, significa che passano per quel punto sia il meridiano verticale, sia quello orizzontale (per la definizione dei quattro quadranti). Per rispondere al quesito limitiamoci a considerare solo il meridiano verticale, che divide il campo visivo in emicampo destro ed emicampo sinistro. Ve ne avevo parlato per farvi comprendere come mai le fibre decussino al chiasma, per arrivare alla conclusione che tutta la metà destra del campo visivo proietta al tratto ottico di sinistra e tutta la metà sinistra proietta al tratto ottico di destra grazie alla decussazione. Ora noi, pur avendo un meridiano verticale che fa da confine, non abbiamo una lama affilata che divide a metà, nel senso che vi è una piccola regione di overlap (sovrapposizione) lungo tutto il meridiano verticale dove si hanno proiezioni sia da un lato che dall'altro. Quindi vuol dire che se considero il tratto ottico di sinistra, così come quello di destra, scopro che entrambi i tratti hanno un piccolo sconfinamento nel tratto ipsilaterale. Ma la cosa interessante è che nel corpo genicolato di destra ci sarà la proiezione dell'emicampo di sinistra e nel corpo genicolato di sinistra la proiezione dell'emicampo di destra, ma anche un piccolo sconfinamento ipsilaterale (circa un grado). Cioè in entrambi i tratti ottici e anche dopo, questa strisciolina centrale è rappresentata da entrambe le parti.

Vuol dire quindi che in una metà del cervello si vede una metà ipsilaterale del campo visivo, e nell'altra parte di cervello, la rimanente metà. Quindi si scompone la scena visiva in due metà. E se anche consideriamo, come faremo, le cortecce cerebrali, vediamo che ognuna di queste presenta le informazioni visive dell'emicampo opposto. Il problema dunque è integrare, soprattutto nella fovea. Questo problema di continuità in effetti è realistico: gli emisferi cerebrali sono due e sono architetture anatomo-funzionali in gran parte autonome, che si occupano di una sola metà del campo visivo. Tuttavia questi emisferi sono tra loro abbondantemente collegati da un patrimonio di **fibre** che costituiscono il **corpo calloso**, e queste fibre di collegamento connettono anche aree visive: si scambiano informazioni e questo permette di creare quella continuità che stavamo cercando. Ma in che senso comunicano? Comunicano proprio in relazione a quella zona di confine. Se a livello di imput retinico e di talamo quella regione molto esigua di confine in realtà si estendesse ulteriormente, queste due metà si integrerebbero di più, grazie ai collegamenti callosali. Quella piccola regione di sovrapposizione che c'è già nell'imput retinico, assumendo che ogni tratto ottico porti l'imput della metà eterolaterale, aggiungendo poi che oltre a questa metà eterolaterale è presente anche una piccola regione omolaterale proveniente dalla zona di confine, crea gran confusione dal punto di vista della circuiteria, se non fosse che grazie ai collegamenti callosali questo imput diviene unitario. Questo allo scopo di rendere effettivamente integrate e continue le rappresentazioni delle due metà della scena visiva. Perché si realizzi continuità si necessita di una regione (confine) rappresentata in entrambi gli emisferi, in modo da avere la possibilità di sovrapporre le due metà della scena visiva, in quanto la visione deve tener conto delle influenze contestuali. Non ci sarebbe unione se non ci fosse sovrapposizione. Quindi se poniamo che nell'emisfero di destra avviene l'elaborazione relativa a un oggetto posto nelle vicinanza della linea di confine, l'elaborazione di quel qualcosa non può avvenire se non sono disponibili anche informazioni relative alla metà opposta. Quindi questo collegare gli emisferi serve per consentire l'elaborazione contestuale in entrambi gli emisferi cerebrali, e questo può avvenire se ci sono informazioni relative all'altra metà. Il problema non si pone se ci si allontana dalla linea mediana, perché il contesto è il contesto rappresentato in quella metà, e non necessita di ulteriori elaborazioni. Cioè se un oggetto si trova, per esempio, a quindici gradi nel campo destro, il contesto è nella medesima metà del campo visivo e quindi la metà sinistra non serve. I collegamenti callosali riguardano solo quella regione di confine, così che entrambi gli emisferi dispongano di informazioni contestuali.

È vero l'assioma di partenza che ciascun talamo, ciascun tratto ottico, ciascuna corteccia visiva primaria contengono le informazioni relative alla metà opposta del campo visivo, però ricevono anche segnali dal lato opposto che servono a costruire quella rappresentazione fondendo gli elementi condivisi”.

VIA VISIVA PRINCIPALE

TALAMO E NUCLEO GENICOLATO LATERALE

Il nucleo genicolato laterale è un nucleo talamico visivo; non è l'unico, però è il principale, ed è l'unico che si trova lungo la rotta dalla retina alla corteccia visiva primaria, cioè è la fonte di proiezioni alla corteccia visiva primaria. È tradizione culturale ritenere questo nucleo talamico, come altri analoghi di altre attività sensoriali, **NUCLEO DI RELÈ** (o nucleo di relay), o nucleo di ritrasmissione: questi nuclei non fanno altro che fungere da porta di accesso sensoriale, in questo caso retinica, verso le regioni di corteccia, dove queste proiezioni terminano. Questa visione del nucleo di relè è smentita in modo clamoroso dalle evidenze degli ultimi anni.

L'elemento cardine di questa definizione di nucleo di relè è che fondamentalmente a livello di tale nucleo non succede nulla di particolare, cioè giungono informazioni dalla retina, in questa regione c'è una sinapsi, e queste informazioni vengono portate alla corteccia. Da cosa origina questa idea? Si basa su due ipotesi:

1. effettivamente c'è un substrato anatomico, tra i tanti presenti, al quale arrivano proiezioni retiniche che terminano a livello di questo nucleo sui neuroni del corpo genicolato laterale e da cui si dipartono fibre per la corteccia. È un effetto diretto;
2. a prima vista le proprietà neuronali che si osservano a livello retinico, le proprietà di scarica, che abbiamo già visto, delle cellule ganglionari retiniche (campo circolare, colori, non colori..), hanno una riprova a livello di questo nucleo.

Come è fatto questo nucleo? Se noi operiamo una sezione coronale passante per il corpo genicolato laterale (si chiama genicolato per la forma a ginocchio), si vedono delle bande. Dobbiamo considerare, però, che noi vediamo una sezione di taglio, ma le bande in realtà proseguono posteriormente: il nucleo è costituito da una sovrapposizione di lamine (fogli) bidimensionali, come fosse a strati. Sono presenti 6 strati contati da quello più ventrale chiamati 1,2,3,4,5,6; questi non sono tutti uguali: variano per lo spessore, ma anche per la tipologia di neuroni che si riscontrano nei diversi strati. Se uno osserva attentamente vedrà che i neuroni nei primi 2 strati sono più grossi rispetto agli strati 3,4,5,6. Gli strati in mezzo sono quelli che per anni sono stati chiamati interstrati o strati interlaminari, ma oggi si tende a chiamarli strati coniocellulari.

Tornando a corpi cellulari più grossi e corpi cellulari più piccoli: questo è il dato su cui sono stati coniati i termini di:

a) magnocellulare: sono neuroni magnocellulari quelli dei primi 2 strati, e hanno la caratteristica di proiettare solo ed esclusivamente a questi 2 strati del genicolato laterale, e così viene a costituirsi un sistema magnocellulare, che vede le cellule ganglionari corrispondenti e questi due strati;

b) parvocellulare: sono neuroni parvocellulari quelli degli ultimi 4 strati e a questi proiettano in esclusiva cellule ganglionari parvocellulari;

c) interstrati: una volta si riteneva ci fossero solo fibrille e prolungamenti nervosi, ma in realtà ci sono anche qui delle celluline (piccole e che si colorano male); quindi in realtà è tutto un continuo

ed è strano che ci appaia come stratificato: semplicemente qui ci sono cellule più piccole a cui proiettano le cellule ganglionari coniocellulari.

Nel sistema coniocellulare vanno distinte 3 sottopopolazioni di cellule, che rispettivamente proiettano agli strati intercalati coniocellulari 1 e 2, un’altra agli interstrati 3 e 4, e infine l'ultima agli strati 5 e 6. In questi sei strati, che, ricordiamoci, ricevono l'afferenza dal tratto ottico, evidentemente l'equipe magnocellulare approda ad alcuni strati, quella parvocellulare ad altri, e quella coniocellulare ad altri ancora. Si smistano nel giungere al corpo genicolato, ma mantenendo questa precisa segregazione per tipo di cellule ganglionari, formando sistemi paralleli. Però questi 6 strati se la giocano anche, cioè sono da ripartire, anche secondo un altro principio, quello della ocularità: perché noi abbiamo visto che nel tratto ottico ci sono fibre che provengono dall'emiretina temporale dell'occhio omolaterale e anche quelle che provengono dall'emiretina nasale dell'occhio controlaterale. Queste due contingenti fibre non terminano alla rinfusa, ma si spartiscono questi strati. Sappiamo le cose bene per quanto riguarda gli strati magno e parvo, mentre per la spartizione oculare sappiamo meno. Dunque meglio parlare degli strati magno e parvo. Facciamo riferimento al genicolato di destra, noi abbiamo 2 strati magno cellulari: lo strato 1 è innervato esclusivamente dalle fibre dell'emiretina nasale dell'occhio sinistro, e uno strato 2 innervato invece dalle fibre dell'emiretina temporale dell'occhio omolaterale. E gli altri 4 strati parvocellulari spartiscono ugualmente. Quindi 1-4-6 sono innervati dall'occhio controlaterale, 2-3-5 dall'occhio ipsilaterale. Prendiamo in esempio il corpo genicolato di destra: 1-4-6 è innervato dall'emiretina nasale controlaterale, 2-3-5 dall'emiretina temporale ipsilaterale. Ovviamente tutto questo è una conseguenza della decussazione parziale e del fatto che questi due volumi ingenti di fibre convergono sullo stesso tratto ottico, solo che invece di terminare alla rinfusa in questi strati si mantengono segregati. Non esistono nemmeno interazioni tra strati di vario tipo. Quindi i canali parvo, magno, conio rimangono separati. Anche questo concorre a commentare l'idea che questo nucleo sia una struttura di connessione, perché se questo fosse una struttura di elaborazione uno potrebbe aspettarsi una maggior commistione di questi segnali. Ci sono vari modi per dimostrare questa specifica afferenza dai neuroni retinici.

C'è un ultima cosa che vi voglio dire a proposito di questi strati. Quindi 2 strati sono di pertinenza magnocellulare, 4 di pertinenza parvocellulare, 3 sono di pertinenza di un occhio, 3 dell'altro. E poi ci sono quelli coniocellulari. Noi vediamo un strato e come detto prima dobbiamo pensare che questo si estenda ortogonalmente: se vado in profondità lo strato rimane così o varia? Se lo analizzassi in modo sistematico troverei differenze? Qualcosa varia da punto a punto? Certo, qualcosa più o meno varia, varia la posizione retinica da cui ricevo informazioni, è questo il dato importante. Infatti questo piano ripiegato contiene una rappresentazione della retina; per esempio nel caso dello strato 3 di destra vediamo che contiene una rappresentazione dell'emiretina temporale di destra, quindi questo piano conterrà uno specchio dell'emiretina temporale di destra. Questa rappresentazione viene definita MAPPA RETINOTOPICA, e come tutte le mappe che si rispettino, serve a mantenere l'ordine originario, cioè le relazioni tra punti nello spazio nervoso rispecchiano le relazioni dei punti a livello della retina. Quindi è come se ci fosse una replica nella retina? Non proprio, perché è una mappa, ma una mappa un po' distorta. È distorta perché se io ho una mappa che corrisponde alla retina trovo una distorsione, un'amplificazione relativa a quelle parti di retina più densamente innervate, e tutto nasce dal fatto che sia i fotocettori, sia le cellule bipolari, sia quelle ganglionari sono più numerose per unità di superficie a livello foveale e parafoveale. Quindi scopro che la quantità di tessuto in questi strati del genicolato deputata a diverse porzioni retiniche decresce via via che si va dal centro alla periferia del campo visivo. Cioè se si prendesse una porzione di eguale grandezza a livello retinico e non ci fosse una distorsione, non ci sarebbe una maggiore acuità al centro foveale. Ma noi sappiamo che la fovea è più riccamente innervata rispetto alle regioni periferiche. Questo fa sì che a livello del genicolato, e poi a livello di corteccia, ci sia

più tessuto messo a disposizione per le porzioni foveali. Il termine tecnico è MAGNIFICAZIONE: una magnificazione di alcune parti rispetto ad altre.

Un'ultima annotazione riguardo alle mappe retinotopiche: nel corpo genicolato di destra è rappresentata la metà sinistra del campo visivo, con alcuni strati innervati dall'emiretina nasale controlaterale e altri dall'emiretina temporale ipsilaterale. Le mappe retinotopiche relative a questi due gruppi di strati sono o non sono uguali?. Prendiamo due esempi nel corpo genicolato di destra. Lo strato 1 è innervato dall'emiretina nasale di sinistra, il 2 dall'emiretina temporale di destra; se io vado ad esaminare, per esempio con metodi elettrofisiologici, la mappa retinotopica vedrò che entrambi corrispondono alla metà sinistra del campo visivo? Si e no. Si nel senso che entrambe corrispondono alla metà sinistra del campo visivo. No perché non sono uguali, perché l'emiretina nasale, cioè strato 1, comprende non solo la parte oculare, ma anche quella non oculare; e quindi le due mappe saranno simili per lo più, ma non del tutto uguali perché una (nasale) consta di un segmento in più.

Torniamo un po' al problema. Allora, c'è un'afferenza retinica che termina sul neurone di relay e da questo parte un assone talamo-corticale, ma è anche vero che se uno esamina le proprietà fisiologiche dei neuroni del corpo genicolato laterale non trova grandi sconvolgimenti rispetto a quelli che abbiamo osservato già a livello retinico (le cellule ganglionari). Quindi dov'è la complicazione? Intanto si può complicare dal punto di vista neuro-anatomico e anatomo-fisiologico. Vediamo gli assoni che hanno dato origine alla proiezione retino-talamica, ma anche i neuroni a carico delle relay's cells. E vediamo anche come queste cellule ricevono una proiezione talamo-corticale. Entrambe queste proiezioni sono glutaminergiche, quindi eccitatorie. La situazione si complica quando noi consideriamo però non solo questa proiezione eccitatoria, ma tutti gli imput sinaptici che arrivano alle cellule di ritrasmissione (relay). Queste cellule infatti ricevono molti altri imput. Sappiamo oggi che se si considerano 100 sinapsi corrispondenti ad altrettanti imput su queste cellule di ritrasmissione talamica, un numero compreso tra 90% e 95% non sono sinapsi su cui termina la trasmissione retinica, ma sono sinapsi su cui terminano gli altri imput. Quindi sarà pur vero che queste cellule ricevono un imput forte dalla retina, ma è anche vero che la stragrande maggioranza delle sinapsi su queste cellule non sono quelle retiniche. Cosa sono questi altri imput? Possiamo definirne quattro:

1) <u>imput dalla proiezione cortico-talamica</u>: sono numerosissimi e formano un circuito rientrante tramite le connessioni cortico-talamiche. Cioè queste cellule proiettano allo strato 4 della corteccia visiva primaria e la medesima corteccia, ma a livello dello strato 6, dà origine a proiezioni cortico-talamiche che terminano su queste cellule. Evidentemente queste cellule sono sì sottoposte a un imput che proviene dall'occhio, ma sono anche sottoposte a segnali dalla corteccia. Soprattutto in questi ultimi anni c'è stato un grande interesse sul significato di questo fenomeno dei circuiti rientranti, a feedback, che vanno a costituire un anello talamo-corteccia e corteccia-talamo.

2) Oltre a fenomeni eccitatori, i nuclei sono sottoposti all'influenza di <u>interneuroni</u> GABAergici all'interno del genicolato stesso.

3) Inoltre è presente un <u>pool di neuroni GABAergici</u>, esterno al genicolato, che va a costituire una sorta di camicia che riveste i diversi nuclei talamici. Quindi non solo ci sono interneuroni inibitori all'interno, ma c'è anche questo pool di neuroni inibitori che circonda l'intero nucleo genicolato. TRN sta per nucleo reticolare talamico = neuroni inibitori.

4) Infine c'è una <u>proiezione colinergica dal nucleo parabrachiale</u> (PBR).

Tuttora è in corso un tentativo di capire che significato abbiano queste diverse altre proiezioni, soprattutto negli ultimi 10-15 anni. Prima tutti pensavano che il nucleo talamico non fosse nulla di significativo. Una delle idee principali, per le quali c'è fondamento oggi, sul ruolo funzionale delle diverse proiezioni aggiuntive è l'idea che quando si dorme non solo si tengono le palpebre abbassate, che ovviamente fungono un po' da schermatura visiva, tramite cui è possibile percepire ombre e luci, ma non colori; non è solo questo, c'è un'altra saracinesca funzionale di natura nervosa che si ha a livello del talamo. Cioè durante il sonno questo nucleo talamico è in uno stato funzionale refrattario a trasmettere segnali alla corteccia; e questa refrattarietà, quasi incapacità (che rappresenta il modo alternativo di funzionare di questa struttura), è realizzata da fonti di influenze negative, soprattutto dagli interneuroni talamici, i quali pongono le cellule del nucleo genicolato in uno stato di off. Non le spengono semplicemente, più che altro le mettono in uno stato funzionale non idoneo a trasmettere informazioni alla corteccia. C'è uno switch a questo livello; giunge o non giunge l'informazione alla corteccia.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 12/3/2013 (1)

Lezione di Fisiologia II del 12/03/2013

12/03/2013

Sbobinatore : Roberta Castellani

Fisiologia II – Prof. Chelazzi

-

<u>STAZIONE TALAMICA: Corpo genicolato laterale (*continuazione della lezione precedente*)</u>

In nessun libro di testo viene fatto riferimento a quello che è emerso negli ultimi 10-15 anni della struttura talamica e del suo corpo genicolato laterale. Nella maggior parte dei casi viene fatto riferimento ai diversi strati, alle proprietà, al concetto di ritrasmissione alla corteccia, mettendo soprattutto ben in risalto l'esistenza di strati magno e parvocellulari; si rimane comunque molto in linea con una visione antiquata del problema. È necessario quindi, chiarire alcuni aspetti.

La diapositiva che illustra le afferenze e le efferenze del nucleo genicolato laterale, mette in evidenza le molteplici influenze modulatorie che si esercitano sui neuroni di quest'ultimo, quelli che proiettano alla corteccia visiva primaria.

Ci sono questi due tipi di proiezioni :

- Una spessa, nera e continua detta **DRIVER** (à *guida*) che porta l'input eccitatorio dominante eccitatorio, è la proiezione che "guida".
- Quelle tratteggiate, invece, sono **MODULATORIE** e tra queste abbiamo visto il ruolo degli interneuroni à inibitori, del Nucleo Reticolare Talamico (TRN) à inibitorio – adrenergico,

della proiezione ricorrente dalla corteccia à eccitatoria e del Nucleo Parabrachiale à eccitatorio .

Tutto questo (*come è stato introdotto nella lezione precedente*) , è la premessa anatomica e fisiologica per addentrarsi in funzioni che hanno luogo a questo livello, le quali non rispecchiano solamente la funzione di relais (à di ritrasmissione), ma sono anche assai ben più complesse e interessanti. Queste funzioni, ad oggi, sono state distinte in tre tipi:

1. La prima funzione è quella relativa agli **stadi sonno-veglia**, una modulazione molto "decisa", tanto che si parla di **gate (à cancello).** Esso può essere: aperto, ovvero "si passa" durante la veglia e chiuso, "NON si passa" durante il sonno. Ci sono studi ed evidenze di come queste cellule di proiezione, soggette ad una forte azione inibitoria da parte dei neuroni gabaergici del TRN, vengano poste in uno stato funzionale inadatto, incapace, di trasmettere informazioni visive utili dalla retina e questo determina la chiusura del gate.
2. La seconda funzione è emergente solo da pochi anni, da quando a metà degli anni '80 uno scienziato astuto formulò un'ipotesi "fantasiosa" e 25 anni più tardi un altro scienziato, meno fantasioso del primo ma molto abile a fare esperimenti, eseguì studi sulla scimmia che dimostrarono come il nucleo genicolato laterale fosse anche una sede importante – fino ad allora trascurata, se non per quell'ipotesi avveniristica formulata qualche anno prima – per **meccanismi di tipo attenzionale selettivo**. A scrivere l'articolo a metà degli anni '80 (*precisamente nel 1984*) fu Sir Francis Crick, che all'età di 65 anni si dedicò allo studio delle basi biologiche dell'attenzione e della coscienza, considerate tra le attività poste all'apice di quelle che sono definite le funzioni superiori di cui noi uomini siamo dotati. Crick diede dei contributi importanti, più dal punto di vista teorico che sperimentale poiché non mise in piedi un gruppo di lavoro, né fece esperimenti, ma si limitò a pubblicare libri sull'argomento. In una delle sue prime pubblicazioni a riguardo, formulò un'ipotesi sui meccanismi neuronali dell'attenzione tutta incentrata sul nucleo genicolato laterale soggetto a influenze inibitorie da parte del TRN.

   Le ultime scoperte, risalenti a non più di cinque anni fa, sono state ottenute facendo esperimenti che hanno dimostrato come effettivamente i neuroni del nucleo genicolato laterale siano soggetti a modulazioni dell'attività di scarica che correlano con gli stati di attenzione selettiva dell'animale. Inoltre le stesse dimostrarono che queste modulazioni chiamano in causa un circuito – indagato pezzo a pezzo ed ormai completamente definito – costituito dai neuroni del genicolate laterale, del TRN e dal collicolo superiore (noto già da diversi anni per essere implicato nelle funzioni di attenzione selettiva).

   Il campo dell'attenzione selettiva è quello di cui si occupa il prof. Chelazzi ma verrà trattato estesamente dal prof. Mazzi (NdR).

   N.B. Quando si parla di attenzione, bisogna fare due distinzioni:

   - attenzione come **stato di vigilanza/sveglia/allerta**, cioè in cui si è svegli e ben vigili (infatti si dice "attento", "reattivo", "partecipe", pronto a reagire). Si tratta di uno stato generale di veglia attiva, di attivazione complessiva del sistema nervoso e dunque delle funzioni cognitive, che può essere alto o basso in base alle attività che si stanno svolgendo;

   - **attenzione selettiva** che sta a significare come essa possa essere diretta selettivamente su una parte o un'altra della scena visiva, a parità dello stato generale di attenzione definito sopra. Così dicendo, tuttavia, definiamo la funzione dell'attenzione selettiva solamente nell'ambito della funzione visiva, ma questa esiste anche per tutte le altre modalità

sensoriali, sebbene comunque quella visiva sia quella più largamente studiata; vi sono infatti evidenze di un'attenzione selettiva uditiva, di un'attenzione selettiva somatica e di un' attenzione cross-modale. In quest'ultima la selettività sta nel fatto di prestare più attenzione, ad esempio, alla sfera visiva a discapito di quella uditiva o somatica, ovvero: si va a valutare una preferenzialità di elaborazione di segnali appartenenti all'una o all'altra modalità sensoriale.

Dunque, esaminando l'attenzione selettiva esclusivamente in quello che è l'ambito visivo, questa funzione mi permette in ogni istante, a fronte di una scena ampia, di concentrare la mia attenzione, le mie risorse mentali di elaborazione, su un oggetto o su una posizione. In genere questo ha un correlato evidente a chiunque, che consiste nel fatto che quando un individuo rivolge gli occhi e si orienta con il corpo verso un oggetto dà l'impressione che il suo interesse sia rivolto al tale oggetto. Tuttavia, grazie a ricerche degli ultimi 30-35 anni, si è potuto osservare un fenomeno "curioso", del quale in realtà non si ha piena consapevolezza, che consiste nel fatto che tenendo lo sguardo fermo si può ugualmente muovere l'attenzione verso parti diverse dello spazio. Ovvero, non si può accettare l'uguaglianza : ATTENZIONE = DIREZIONE DELLO SGUARDO, poiché i due elementi sono disaccoppiati.

Quando nelle lezioni precedenti è stato introdotto il concetto di **periodicità** dell'analisi visiva, è stato detto che, normalmente, alterniamo periodi di fissazione con lo sguardo, durante i quali esaminiamo in dettaglio quello che cade sulla fovea, a momenti in cui effettuiamo nuovi movimenti con gli occhi. Questi ultimi movimenti sono rivolti verso un bersaglio che ci sembra interessante e che andremo ad esaminare in dettaglio subito dopo. Sappiamo oggi che quel bersaglio è stato selezionato da meccanismi attenzionali: prima ancora che ci vadano gli occhi, ci va l'attenzione. L'occhio segue, ma a monte c'è un meccanismo di attenzione selettiva detta **implicita**, perché ancora non si è mosso niente eccetto quello che è stato definito "occhio della mente". Quest'ultimo è l'attenzione intesa come un faro interno che si dirige verso/illumina porzioni diverse della scena anche senza che gli occhi siano mossi.

Se l'attenzione è diretta verso qualcosa o verso una posizione dello spazio, lo sperimentatore può verificarlo con metodi che dimostrano come l'elaborazione nervosa di stimoli relativi a quella porzione di spazio sia diversa rispetto a quella di tutto il resto dello spazio stesso, cioè vi è un'elaborazione privilegiata.

Francis Crick negli anni '80 cercò di comprendere i circuiti responsabili di questi meccanismi e negli ultimi anni sono stati fatti straordinari progressi nel comprendere cosa significhi orientare l'attenzione selettiva, dimostrando il ruolo fondamentale di alcune strutture del cervello e capendo come avviene questa modulazione. Recentemente è stato dimostrato che ciò che ipotizzava Crick era vero.

Pertanto, se a questo livello interverrebbe una sorta di gate in relazione ai cicli sonno-veglia, si tratta semplicemente di immaginare che si attui lo stesso tipo di meccanismo solo che in modo selettivo, ovvero: sono in uno stato di veglia e quindi questa struttura mi permette di trasmettere informazioni dalla retina verso la corteccia, con la differenza che il cancello è aperto bene per una porzione del campo visivo e meno aperto o socchiuso per tutte le altre parti del campo visivo. Dunque, sarebbe un meccanismo che assomiglia al precedente, ma è selettivo e specifico. Si tratterebbe di una trasmissione facilitata di segnali visivi provenienti dalla retina per una porzione del campo visivo.

Questo meccanismo su cui aveva riflettuto Crick, e che corrisponde ad una delle modalità fondamentali su cui opera l'attenzione visiva selettiva, è prettamente spaziale. Infatti a livello del nucleo genicolato laterale vi sono delle **mappe retinotopiche**, cioè delle mappe di spazio retinico che corrisponde allo spazio circostante, delle quali è possibile operare una modulazione relativa a piccole porzioni. Però, effettivamente, sappiamo che l'attenzione selettiva può agire anche su aspetti non di carattere spaziale e a riguardo vi sono delle dimostrazioni molto interessanti; ad esempio, all'interno di una stessa regione di spazio posso avere attaccati fra loro due oggetti, ma il fatto che occupino la stessa regione di spazio, che siano vicini o quasi addirittura coincidenti, non implica necessariamente che debbano essere entrambi oggetto di attenzione o, al contrario che non lo sia nessuno dei due, ma l'attenzione può essere rivolta specificamente a uno dei due oggetti, mentre l'altro può essere ignorato.

Dunque questa struttura talamica, grazie ad afferenze modulatorie, partecipa ai meccanismi di attenzione selettiva.

3. Il terzo meccanismo chiama in causa soprattutto le **proiezioni cortico-talamiche**. Gran parte dell'input sinaptico che ricevono queste cellule talamiche deriva dalla corteccia visiva primaria, la stessa a cui proiettano. Si costituisce così un loop chiuso o **circuito rientrante**.La funzione di queste proiezioni è tuttora oggetto di studi. Si tratta di connessioni eccitatorie che modulano l'attività dei neuroni talamici, ma si sta sempre più affacciando l'ipotesi che questi neuroni talamici non mostrino, dal punto di vista del loro campo recettivo, proprietà di risposta diverse rispetto a quelle delle cellule ganglionari retiniche. Tale affermazione è ben confermata dalla natura dei due meccanismi citati nei punti precedenti, sonno-veglia e attenzione selettiva, i quali non necessitano di nuove proprietà di codifica, bensì si basano sulla modulazione dell'efficienza con cui determinate informazioni transitano verso la corteccia. Le informazioni che vengono veicolate dai neuroni talamici così come dalle cellule ganglionari retiniche costituiscono i **building blocks** (à mattoncini) su cui poi la corteccia eseguirà elaborazioni ulteriori.

Pertanto, saltando tutti i passaggi intermedi, possiamo dire che quando noi vediamo, ad esempio, il volto di una persona, quel volto parte da fotorecettori, da cellule bipolari e cellule ganglionari che danno informazioni estremamente locali (puntini di contrasto di luce o cromatico) e infine si arriva a riconoscere un volto. Tutto ciò accade a tappe successive di integrazione, che portano da una codifica estremamente locale ad una codifica sempre più integrata e complessa, fino ad arrivare ad una codifica olistica (= il volto nel suo insieme). Premesso ciò la codifica nel genicolato dovrebbe essere considerata locale, date le caratteristiche in comune che le sue cellule hanno con quelle della retina. In realtà, a livello della corteccia, la codifica appare essere già più integrata, perciò vuol dire che questa proiezione talamo-corticale, grazie a processi di integrazione ed elaborazione del segnale a livello della corteccia, si presenta sotto un nuovo formato più integrato.

Lo scopo di queste proiezioni a ritroso si può cogliere riprendendo i concetti di **raggruppamento** e **segmentazione** (*vedi immagine dei "semini"*), processi base nell'attuazione visiva che permettono di tenere separate tra loro cose che non si appartengono e incapaci di formare unità percettive di significato, e di unire tra loro piccole parti che costituiscono qualcosa di più alto livello, come ad esempio un oggetto. Pertanto, grossolanamente, si può dire che: a livello del talamo si codificano i singoli semini, mentre a livello della corteccia si codifica il cerchio, ovvero la forma integrata, che successivamente la corteccia ritrasmetterà nuovamente al talamo.

Così dicendo, si potrebbe pensare che il talamo contenga neuroni specifici e selettivi per l'informazione del cerchio, cioè che siano in grado di rielaborarla; ciò nonostante non è così, in quanto la proiezione a ritroso a livello talamico non porta ad una codifica esplicita del cerchio – che equivale a dire che a livello talamico non trovo un neurone selettivo per il cerchio – , ma si è scoperto che i neuroni nel genicolato attivati da ciascun semino che compone il perimetro del cerchio (ipotizzando che ogni semino attivi uno o pochi neuroni), vengono collegati funzionalmente a costituire un tutt'uno, un cosiddetto **ensemble funzionale**. Questo avviene proprio a causa della proiezione discendente della corteccia. Ovviamente tutto questo è un meccanismo dinamico, in quanto questi neuroni non formano un circuito unitario mediante collegamenti sinaptici, ma bensì costituiscono l'ensemble nel momento in cui si mostra l'immagine all'individuo e a seguito dell'influenza discendente cortico-talamica. Questo ensemble consiste nel "suonare all'unisono": esiste infatti un **codice di sincronizzazione** (che ha acquistato enorme interesse ed importanza negli ultimi decenni nel campo della neurofisiologia) consistente nel fatto che il PdA scaricato da ciascuno di questi neuroni tende ad essere in fase o sincrono con quello scaricato dagli altri. È grazie a questa sincronia che si costituisce l'ensemble.

(A seguito è riportata in ordine cronologico la serie di domande che sono emerse in aula durante la lezione e che hanno consentito al professore di ampliare e chiarire l'argomento sopra trattato. NdR)

Questo è lo stesso meccanismo che ci fa vedere alternativamente due cubi diversi quando non c'è una prospettiva certa? Nel senso che la corteccia dà l'informazione al talamo di uno dei due possibili cubi e io mi concentro su quello tralasciando l'altro?(si fa riferimento all'immagine del cubo. NdR)

Oggi secondo molti studiosi la sincronizzazione dell'attività neuronale, cioè la sincronizzazione tra neuroni vicini tra loro o posti anche in parti diverse del cervello, è un codice importante per trasmettere informazioni. Mentre le attività desincronizzate vengono perse, quando un pool di neuroni scarica in modo sincronizzato con precisione al millisecondo l'informazione si trasmette con assai maggiore efficienza. Ciò che è emerso (*concentrandosi sempre sull'immagine dei semini*) è che anche altri neuroni scaricano – tutti quelli relativi agli altri semini che non si organizzano a formare il cerchio – , ma le loro scariche sono desincronizzate. Quando un neurone rilascia un PdA., attraverso i collegamenti sinaptici dovrà produrre un effetto sui neuroni successivi lungo la catena; nel caso di neuroni desincronizzati l'effetto sui neuroni bersaglio in questa catena è molto minore rispetto a quello che possono produrre un certo numero di neuroni che scaricano in sincrono. Quando più neuroni scaricano simultaneamente e i loro segnali convergono su un qualche neurone bersaglio – in quanto se non convergono l'evento di scarica è indifferente – l'influenza sinaptica è molto maggiore. Questo perché se due neuroni, tramite collegamenti sinaptici, depolarizzano simultaneamente il neurone post-sinaptico, si attuano le condizioni ottimali per una **sommazione spaziale** di questi due input e con maggiore probabilità il neurone bersaglio scaricherà; se invece questi input sinaptici sono desincronizzati, la probabilità che il neurone bersaglio scarichi è molto bassa.

Tuttavia il ruolo della sincronizzazione nelle figure instabili (come quella del cubo, nella quale ci si trova davanti a due possibili interpretazioni tridimensionali diverse, ma i cui elementi, come ad esempio i bordi, sono stabili e rimangono inalterati nell'immagine) è ancora poco chiaro (*il*

professore non è certo della possibile interpretazione e afferma di dover pensare sulla questione. NdR).

La questione della sincronia è data da una sincronizzazione dei gate aperti?A che livello avviene la sincronizzazione?

La sincronizzazione sarebbe soprattutto la conseguenza della proiezione a feedback dalla corteccia ai neuroni del corpo genicolato laterale, la quale è una proiezione eccitatoria. Non si tratta primariamente di aprire o chiudere cancelli.

Se si ponesse un individuo sveglio in uno stato di attenzione non particolarmente focalizzata su qualcosa – situazione difficile da attuare – , ed emergesse una figura percettivamente olistica, come il cerchio, questa figura non apparirebbe a livello talamico, ma bensì a livello corticale, dove avviene un'integrazione dei pezzi a formare un tutt'uno. Questa codifica d'insieme, però, viene inviata a ritroso anche al genicolato, ma non sottoforma di un codice esplicito nella selettività dei neuroni, perché i neuroni continuano a codificare i semini. Il fatto è che, nella fattispecie tutti i neuroni che vengono a comporre pezzetto per pezzetto quel cerchio vengono organizzati in un ensemble funzionale attraverso la sincronizzazione della scarica.

Quei neuroni hanno il campo recettivo disposto lungo quel cerchio, quindi i loro campi recettivi giacciono tutti lungo la forma codificata a livello più alto; in pratica ciò significa che dall'alto si fa discendere sul talamo l'ipotesi di quel cerchio che li unisce funzionalmente attraverso la sincronizzazione. Ciò è necessario perché il processo visivo talvolta si attua con efficienza e rapidità, altre volte invece stenta ma si attua attraverso un meccanismo di prove di errore ritorsivo: a livello alto si formano le ipotesi di integrazione e queste ipotesi vengono poi "confrontate" con l'input. In pratica, l'ipotesi viene confermata quando si chiude bene il cerchio, ovvero quando l'ipotesi dall'alto trova un elemento di conferma anche dal basso. Ciò avviene attraverso questo circuito rientrante.

Questi, dunque, sono i neuroni del corpo genicolato laterale da cui si dipartono proiezioni talamo-corticali e a loro volta sono sottoposti a un'influenza rientrante che proviene dalla corteccia medesima.

Si tratta di confrontare l'ipotesi con il dato. Noi, infatti, possiamo chiudere gli occhi e formulare ipotesi visive, cioè possiamo generare del tutto dall'interno immagini visive e quindi si tratta di ipotesi completamente scollegate dal dato retinico. Con le proiezioni normali, invece, abbiamo gli occhi aperti e ci sono dati: immediatamente si formula un'ipotesi e poi essa viene rinviata al talamo per una sorta di conferma. Tutto questo avviene in modo così rapido che sembra istantaneo (è anche il meccanismo che nell'*immagine con il cane*, mi consente di dire con certezza che si tratta effettivamente di un cane una volta che l'ho scoperto).

Se immaginassi di tagliare il fascio cortico-talamico lo vedrei comunque il cerchio o è necessaria la riconferma talamica?

Ci sono pochissimi esperimenti che hanno cercato di bloccare l'influenza di questo feedback cortico-talamico. È impensabile poterlo fare chirurgicamente recidendo le proiezioni cortico-talamiche, perché bisognerebbe raggiungere la sostanza bianca sotto la corteccia, interferendo con

altre proiezioni. Se si conoscesse un neurotrasmettitore specifico che media questa proiezione a feedback, si potrebbero fare delle microiniezioni, ad esempio a livello del talamo, con un antagonista di quel neurotrasmettitore per vedere se si blocca l'influenza delle sinapsi; tuttavia queste sinapsi sono glutaminergiche e dunque non c'è modo di agire selettivamente su di esse.

Lo stesso problema si pone traslato anche a livello della corteccia visiva primaria, la quale proietta alla corteccia visiva secondaria (proprio come il talamo proietta alla corteccia visiva primaria), che a sua volta riproietta alla primaria. Tra le proprietà che emergono in una stazione di elaborazione bisogna distinguere quelle che compaiono grazie al circuito locale che opera sull'input da quelle che sono invece conseguenza del circuito di feedback. L'unico metodo che consente di discriminare questi due tipi di proprietà consiste nell'effettuare una lesione o un'inattivazione della corteccia. Per inattivazione si può intendere:

- l'iniezione locale di una micro dose di agonista gabaergico, cioè bagno quella porzione di corteccia con un farmaco che sia un analogo del GABA e quindi la inondo di inibizione spegnendone l'attività;
- l'iniezione di una micro dose di anestetico locale che pure blocca l'attività;
- raffreddare con una sonda termica appoggiata sulla corteccia, abbassando la temperatura fino a 10-15 °C e rendendo silente la corteccia in un piccolo punto.

Se si pensa alle proprietà dei neuroni del corpo genicolato laterale come riflesso dell'input e dei collegamenti sinaptici locali, nel momento in cui si attiva la corteccia non dovrebbe cambiare nulla; mentre se si registra una variazione, vuol dire che vi è un qualcosa che cambia fra prima e dopo e, dunque, devo poter confrontare per rilevare le differenze. Per fare ciò risultano particolarmente efficaci i motivi di inattivazione: si può inserire un microelettrodo nel talamo, misurare e clusterizzare un neurone con una sonda termica che, a temperatura bassa blocca l'attività neuronale e a temperatura più elevata la riattiva, permettendo il confronto delle proprietà che variano. Tale approccio è l'unico fattibile. A prima vista le proprietà fondamentali del campo recettivo del corpo genicolato laterale non cambiano e sono molto simili a quelle che si osservava già in retina, però se si osserva con più attenzione e con particolari metodiche si possono notare delle differenze.

Come si manifestano i "segnali visivi" durante il sogno?

Noi siamo in grado ad occhi chiusi di immaginare scene visive, siamo dotati di una cosiddetta capacità di **immaginazione visiva**. Per molti anni c'è stato uno scontro tra scienziati che sostenevano che questa attività immaginativa visiva fosse realmente visiva, cioè che coinvolgesse le vie visive, e altri invece che dicevano che si trattasse di un'immaginazione concettuale a cui siamo noi a dare una connotazione visiva. Per risolvere il problema è necessario utilizzare le metodiche giuste, che consentano di capire se, quando io immagino qualcosa in assenza di input retinico, c'è un coinvolgimento delle vie visive. Dopo molti anni di dibattito è stato definitivamente confermato che c'è un coinvolgimento visivo non retinico, forse un coinvolgimento talamico e sicuramente quello della corteccia visiva primaria e delle cortecce non primarie.

Durante il processo di immaginazione si attiva sia un percorso ascendente (feedforward) che dall'immagine retinica, cioè dai fotorecettori, porta all'astrazione massima (dall'input retinico alla semantica), sia un percorso opposto (feedback), che dal livello semantico porta al livello visivo. Come ciò avvenga durante il sonno è ancora poco chiaro, in quanto è risultato difficile attuare un approccio sperimentale su un individuo che sta dormendo; l'unico modo potrebbe essere l'utilizzo

di tecniche di imaging, ma anche l'uso della risonanza magnetica impedirebbe un adeguato studio, poiché il rumore della macchina non pone il paziente in condizioni ottimali per dormire bene.

Nell'insieme comunque vi sono numerose evidenze, riguardanti soprattutto l'immaginazione visiva durante lo stato di veglia, ma anche relative al sogno durante il sonno. Esse dimostrano che quando si immagina, si immagina in un modo realmente visivo.

CORTECCIA VISIVA PRIMARIA

-

La proiezione talamo-corticale termina in un territorio di corteccia che è quello che definiamo **corteccia visiva primaria**. Nell'uomo – e anche nella scimmia (*cervello di scimmia nell'immagine delle slides*) – si tratta dell'unico territorio corticale che riceve proiezioni dirette dal nucleo genicolato laterale. Nella scimmia, la corteccia visiva primaria si estende notevolmente e occupa buona parte del polo occipitale, sia sulla faccia laterale dell'emisfero, sia sulla faccia mesiale; nell'**uomo**, invece, occupa sempre una porzione del polo occipitale, ma è quasi completamente nascosta sulla faccia mesiale all'interno della scissura calcarina. La corteccia visiva primaria viene rappresentata come la porta d'ingresso e il punto di inizio delle vie visive corticali, poiché in essa giungono le proiezioni dal talamo, ma a questa si affiancano anche un gran numero di aree o moduli corticali sempre deputati alla funzione visiva. Nell'uomo non si sa esattamente il numero preciso di queste aree visive aggiuntive rispetto a quella primaria – mentre è noto nella scimmia – , ma la stima si aggira intorno a 25-30.

N.B. Vi sono diversi criteri per definire un'area corticale.

- Uno di questi è basarsi sul fatto che una determinata area corticale riceve delle specifiche proiezioni. Ad esempio, come è stato precedentemente descritto, l'area visiva primaria è l'unica zona di corteccia a ricevere le proiezioni dal nucleo genicolato laterale.
- Ci si può fondare sull'analisi istologica. La porzione della corteccia che corrisponde all'area visiva primaria è chiamata anche **corteccia striata**, per il fatto che nello spessore della sostanza grigia si nota uno strato con una pigmentazione piuttosto vivace; questa lamina prende il nome di stria di Gennari. Quest'ultima corrisponde ad una porzione della lamina IV della corteccia visiva primaria ed è visibile sia ad occhio nudo che con opportune colorazioni.
- Sulla presenza, a livello della corteccia visiva primaria, di una **mappa retinotopica** della metà contro laterale del campo visivo, come è stato osservato anche a livello del talamo. In ciascun emisfero, dunque, vi è la rappresentazione della metà contro laterale del campo visivo, con una piccola variazione di riproduzione vicino al meridiano verticale (un piccolo "debordamento").
- Un altro criterio può richiedere un **approccio elettrofisiologico**, che consiste nel caratterizzare i neuroni per le loro proprietà: i neuroni dell'area visiva primaria ne possiedono alcune di distintive.
- Un altro ancora, invece, si basa sull'utilizzo di **colorazioni specifiche** dei tessuti, che distinguono la corteccia visiva primaria da quelle limitrofe per il pattern che assume la specifica colorazione utilizzata.

In conclusione posso usare non uno, ma molteplici criteri per individuare un'area corticale, definita come un'entità a sé stante caratterizzata dalla sua **laminazione** e dai suoi **input** e **output**.

La corteccia visiva primaria si può descrivere tenendo conto di due direzioni spaziali ortogonali:

- Perpendicolare alla superficie, cioè lungo gli strati della sostanza grigia, operazione che ci permette, appunto, di individuare gli strati di cui si compone la corteccia con il loro ruolo specifico.
- Tangenziale alla superficie, che evidenzia come le caratteristiche della corteccia varino in modo sistematico se ci si muove secondo questa direzione.

Lamine della corteccia visiva primaria.

A partire dalla superficie piale si contano sei strati. Semplificando:

- **Strati 1-2-3 = strati sopragranulari**
- **Strati 5-6 = strati sottogranulari**
- **Strato 4 = strato granulare** ampio e così definito per la presenza di numerosi e piccoli neuroni molto fitti; la sua ampiezza e complicata articolazione interna dipendono dal fatto che questo strato riceve l'input e l'afferenza talamica. Questo strato viene considerato un tutt'uno, nonostante sia articolato al suo interno, proprio perché è lo strato di input.

Lo strato 4 si suddivide a sua volta in:

~ Sottostrato A

~ Sottostrato B

~ Sottostrato C; quest'ultimo a sua volta in:

- α
- β

Nei diversi strati si possono riscontare diversi tipi cellulari:

- Strati sopragranulari (eccetto l'1, poiché esso è proprio al confine con le meningi e per definizione non contiene elementi cellulari) , strati sottogranulari e la porzione più esterna del 4° strato contengono **cellule piramidali**.

Si distinguono (*nella figura che rappresenta i neuroni avente lo sfondo viola)*:

- Cellule piramidali voluminose negli strati sottogranulari, delle quali si vede il corpo, i dendriti apicali e i dendriti basali; ciò che non si vede è l'assone, che in tutte queste cellule si dirige verso il basso, fino a sconfinare nella sostanza bianca sottostante.

- Nello strato granulare, ma soprattutto negli strati Cα e Cβ che sono i principali strati di input, non ci sono cellule piramidali ma neuroni piccoli, per lo più **cellule stellate**.

- (*altra diapositiva con schema dei tipi di cellule della cortaccia)* Delle cellule piramidali dello strato 4B e dello strato 3 si vedono i dendriti apicali, i dendriti basali e l'assone che si porta verso la pianta. Vi sono poi altre cellule più piccole stellate – lisce o spinose – che, a differenza delle cellule piramidali di proiezione, sono neuroni locali in parte di input, sui quali terminano le afferenze talamiche, e in parte sono interneuroni locali, sia eccitatori che inibitori.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 13/3/2013 (1)

13/03/2013 I^ ora (la II^ c'è stata discussione su sperimentazione animale)

Prof. Chelazzi

Sbobinatore: Nicolò Bombardelli

Revisore: Andrea Montresor

Aree corticali coinvolte nei processi visivi (in particolare area visiva primaria)

Esiste una sorta di "cartografia" del mantello corticale, in cui si possono distinguere aree ben delimitate fra loro (ovviamente i confini sono un minimo sfumati).

L'area visiva primaria (corrispondente alla corteccia striata o V1) è una di queste aree, ma si stima che esistano una trentina di aree corticali coinvolte nei processi visivi. Nell'insieme questa corteccia visiva intesa in senso lato (includente la trentina di aree suddette) costituisce circa il 50% dell'intero mantello corticale nei primati (e nell'uomo); la V1 è la più estesa fra le aree della "cartografia" del mantello corticale.

Per comprendere l'architettura anatomo-funzionale di V1 (discorso comunque valido in generale) si devono considerare due dimensioni spaziali: una che dalla superfie spostandosi perpendicolarmente va verso la profondità; l'altra che si dirige tangenzialmente rispetto alla superficie.

Organizzazione "perpendicolare" dell'architettura anatomo-funzionale di V1

Considerare la prima di queste dimensioni significa fare riferimento alla suddivisione in 6 strati (fra cui lo strato 4 è un "super strato" composto da 4A, 4B, 4Ca e 4Cb); osservando i neuroni dei diversi strati si possono trovare delle differenze morfologiche.

(vedi "6 strati V1"; p.528 Kandel 3°ed. ITA)

Fa da "snodo funzionale" lo strato 4, in particolare lo strato 4C (è lo strato granulare costituito da tanti "neuroncini", a cui si fa riferimento per definire gli altri strati, contenenti cellule piramidali, come sopra- o sottogranulari) su cui si concentrano gran parte degli input afferenti talamici. Suddividiamo le diverse afferenze provenienti dal talamo(dal nucleo genicolato laterale, LGN) in afferenze magnocellulari (M nel disegno), aff. parvocellulari (P) e aff. intercalate (I; ad oggi però è più usata l'espressione aff. koniocellulari; gli strati koniocellulari sono infatti quelli intercalati fra le lamine dell'LGN). Nel disegno si vedono due afferenze M, che terminano in 4Ca, che è il sottostrato ove terminano esclusivamente le afferenze M (nel disegno ci sono due M, Chelazzi ipotizza che provengano una dallo strato 2 della parte magnocellulare dell'LGN (relativo all'occhio ipsilaterale), l'altra dallo strato 1 della parte magnocellulare dell'LGN (relativo all'occhio controlaterale)). Si vedono tre P, una per ognuna delle differenti destinazioni corticali: strato 4Cb; strato 4A; strati più superficiali.

Infine l'afferenza I (intercalata, o meglio koniocellulare) nel disegno è semplificata, poiché ne è mostrata solo un tipo, ma ormai è assodato che ve ne siano più tipi (forse tre, come tre sono le coppie di strati K intercalati fra gli strati dell'LGN); le afferenze I (o meglio K) nel disegno arborizzano specificamente (si noti la abbastanza netta segregazione delle afferenze) negli strati 2 e 3 a livello dei cosiddetti **blob** (formazioni di tipo botticellare; evidenziabili con opportune metodiche; nel disegno sono circoscritti da un tratteggio).

Nella parte destra dell'allegato c'è una rappresentazione molto semplificata sul flusso di informazioni (una sorta di diagramma di flusso), in cui si vede il destino dei tre tipi di afferenza:

a) L'afferenza M termina nello strato 4Ca, da cui partono proiezioni per 4B, ove avviene uno sdoppiamento: infatti a livello di 4B sono presenti 1)neuroni che proiettano agli strati più superficiali della corteccia striata(o area V1) e 2)neuroni che proiettano verso altre aree visive (anche dette extrastriate); inoltre gli stessi neuroni proiettanti agli strati più superficiali indirettamente sono collegati a quelli di altre aree visive, infatti dagli strati superficiali di V1 partono proiezioni per tali aree.

b) L'afferenza P (quella principale, perché ci sono anche quelle che terminano più verso la superficie) termina nello strato 4Cb, da cui parte proiezione per gli strati 2 e 3, da cui partono proiezioni cortico-corticali (fra area corticale striata e aree corticali extrastriate).

c) L'afferenza I (o meglio K) si dirige direttamente verso gli strati 2 e 3, verso le formazioni chiamate blob.

Dagli strati 2 e 3 (oltre alle proiezioni cortico-corticali verso aree extrastriate) partono anche proiezioni verso gli strati più profondi 5 e 6 (che non ricevono direttamente l'input talamico e neanche l'input dallo strato granulare(ossia il 4C)). Vicendevolmente gli strati più profondi(5 e 6) proiettano agli strati 2 e 3, si crea così un loop all'interno dello stessa area corticale. I neuroni piramidali degli strati 5 e 6 proiettano: 1) Agli strati di input (4Ca e 4Cb), creando quello che viene detto un meccanismo di **gain control**, cioè per la modulazione intriseca (della circuiteria locale) della responsività dello strato nei confronti degli input talamici, in pratica si modula la capacità di eccitarsi (responsività) dei neuroni presenti negli strati 4Ca e 4Cb di fronte agli stimoli provenienti

dall'LGN.* 2) A strutture sottocorticali, in particolare: da strato 6 verso LGN e verso il claustro; da strato 5 verso collicolo superiore del mesencefalo(si parla di una proiezione cortico-tettale), verso il pulvinar (nucleo posteriore del talamo, anch'esso implicato nella funzione visiva, recente oggetto di scoperte molto interessanti), verso il ponte, da cui partono proiezioni di natura visiva ponto-cerebellari.

**A proposito del gain control è stata posta una domanda „Il meccanisco di gain control è effettuato dagli strati 5 e 6 agli strati 4Ca e 4Cb, quindi rafforza la ricezione degli input?“ (è quello che sono riuscito a capire dalla registrazione, ndr), Chelazzi risponde „sì“. Partendo da questa domanda, NdR:* Uno schema ricorrente ubiquitario è che un'area proietta ad un'altra in feedforward e quest'ultima proietta in feedback su quella precedente. Le proiezioni a ritroso quindi derivano da un'area corticale di livello gerarchicamente più alto e terminano non sullo strato di input talamico, non sugli strati profondi, bensì prevalentemente sugli strati superficiali. Quindi gli strati superficiali sono (a differenza dello strato granulare che è "dominato dall'input") "dominati" dallo stato della corteccia anche oltre il livello di elaborazione in questione: è un po' come se questi input ricorrenti da altre regioni della corteccia portassero informazioni sullo stato funzionale del cervello anche a prescindere dall'input retinico di quel momento, e questo stato funzionale dei circuiti cerebrali si riverbera sugli strati profondi (come 5 e 6), che a loro volta influenzano il grado di responsività all'input *(Chelazzi in verità dice "che a loro volta influenzano il guadagno di risposta all'input")*. Una cosa importante detta in un modo un po' banalizzato è: si può essere posti davanti ad un'immagine (soprattutto se è ambigua, come quella del cane che era stata mostrata in una lezione precedente) e uno può avere più o meno una propensione a vedere una certa cosa, la propensione viene "dal di dentro" e non dall'input che si ha in quel momento, e la propensione può guidare, orientare l'elaborazione dell'input. Tale propensione proveniente dall'interno si può molto verosimilmente ricondurre anche a queste proiezioni cortico-corticali rientranti che terminano sugli strati 2 e 3. Quanto detto fa riferimento al microcosmo di V1, ma è estensibile anche ad altre aree.

L'unità funzionale minima di computazione visiva di questa circuiteria sopra descritta è detta **modulo colonnare** (cioè c'è una colonnina di tessuto che corre perpendicolarmente rispetto alla superficie cerebrale, contenente tutti gli elementi sopra descritti, fra loro collegati). Il modulo colonnare è stato descritto inizialmente nella corteccia somatosensoriale primaria e nella corteccia visiva primaria; ma poi s'è capito che è un principio valido anche per le altre aree della corteccia cerebrale. Questi moduli non sono "incapsulati", cioè non sono isolati uno rispetto all'altro, poiché esistono anche interazioni fra moduli più o meno vicini. A volte queste interazioni intermodulari sono di tipo prevalentemente agonistico (cooperativo), altre volte sono di tipo prevalentemente antagonistico. *Chelazzi porta un esempio a partire dalla slide coi vari "semini" fra cui quelli delimitanti un cerchio:* lo stimolo proveniente osservando i "semini" disposti a cerchio determina l'attuazione di interazioni cooperative fra moduli colonnari corrispondenti ai segmentini *(credo faccia riferimento alla forma stilizzata dei "semini" che sono disposti a farci vedere un cerchio, NdR)* che quindi si rafforzano vicendevolmente, così che ciascuno di questi moduli si trovi ad un livello di attività che altrimenti non raggiungerebbe, invece i moduli corrispondenti agli altri segmentini *(quelli "indipendenti" rispetto al cerchio, NdR)* non si rafforzano vicendevolmente. Riprendendo il discorso sulla Gestalt, ci sono dei principi secondo i quali gli elementi singoli di una scena tendono ad aggregarsi oppure no; si aggregano perché l'orientamento interno a quei semini procede in modo ordinato di semino in semino con una continuità; se i semini fossero ruotati casualmente, non si avrebbe più la percezione del cerchio, anche se si trovano nello stesso punto della scena. Se si analizza il modulo colonnare corrispondente ad uno dei semini del "cerchio", si osserva che è specifico per quella particolare posizione nello spazio e per quel peculiare orientamento nello spazio, e che intrattiene relazioni agonistiche soprattutto con moduli colonnari

(posti più o meno distante a livello corticale) con analogo orientamento. Quindi si può concludere che l'architettura anatomo-funzionale è fatta apposta per essere particolarmente reattiva a determinate regolarità nell'immagine (determinate regolarità che circa corrispondono ai principi della Gestalt). Questo discorso dei collegamenti orizzontali fra moduli colonnari ha riscosso di recente notevole interesse, contribuisce a spiegare il fenomeno della visione d'insieme che è sensibile anche agli elementi di contesto, ed è trattato sull'ultima edizione inglese del Kandel.

A proposito di "orizzontalità": quando si parla di antagonismo centro-periferia, si tirano in ballo le cellule orizzontali della retina, che, tramite interazioni di tipo antagonistico, generano un effetto "contesto" cioè esaltano il contrasto fra un punto e quelli vicini. Al momento non risulta che a livello retinico esistano anche interazioni di tipo agonistico. *Chelazzi chiede come si potrebbe realizzare un esperimento per studiare l'ipotetica esistenza di interazioni agonistiche a livello della retina, e poi ne propone uno:* poniamo all'attenzione della retina di un animale tre elementi, come tre segmenti, che tendono a legarsi percettivamente fra loro; si registra l'attività di una cellula ganglionare in risposta a uno di quegli elementi (bisogna quindi scegliere una cellula ganglionare, il cui campo recettivo corrisponde a quel singolo elemento; basta fare uno "scaling"*(?)* spaziale tale per cui un singolo elemento cada nel campo recettivo di una cellula ganglionare). In pratica si inserisce un microelettrodo nel nervo ottico, si isolano i potenziali d'azione di una singola fibra (ci sono opportuni metodi per farlo), procedendo per tentativi stimolando in varie parti delimito il campo recettivo correlato a quella fibra. A questo punto registro l'attività della cellula ganglionare isolata in seguito alla stimolazione del campo recettivo delimitato corrispondente a uno dei tre elementi in due diverse situazioni: 1)quando gli altri due elementi sono disposti in modo tale da tendere a legarsi percettivamente fra loro; 2)quando gli altri due elementi sono disposti in modo tale da tendere a NON legarsi percettivamente fra loro. Se esistono interazioni agonistiche a livello retinico, allora si dovrebbe rilevare un'attività di scarica (da parte della cellula ganglionare isolata) maggiore nella prima situazione rispetto alla seconda.

Organizzazione "tangenziale" dell'architettura anatomo-funzionale di V1

La corteccia visiva primaria nella sua architettura anatomo-funzionale, oltre ad avere un'organizzazione verticale, mostra anche numerosi principi di organizzazione muovendosi tangenzialmente.

Mappa retino-topica

Una prima cosa che si osserva spostandosi tangenzialmente su V1 è l'esistenza di una mappa retino-topica. Ciò è stato dimostrato col seguente esperimento:

Si pone davanti ad uno schermo una scimmia in anestesia (un'anestesia che comunque mantenga la possibilità di avere una risposta corticale a stimoli visivi). Sullo schermo si trasmette un'immagine simile ad un bersaglio formato da segmentini bianchi e neri. Con una data frequenza (forse 5Hz) ciò che è bianco diventa nero e viceversa; questo tipo di alternanza rapida (si parla anche di pattern reversal) genera uno stimolo pulsante, che è molto potente e inonda le vie visive di attività nervosa. Prima di questa stimolazione visiva all'animale viene iniettato in vena del glucosio radioattivo; tale glucosio radioattivo viene captato voracemente dai neuroni, in modo particolare da quelli maggiormente attivi (che in questo caso sono quelli attivati dalla stimolazione visiva). Dopo alcuni minuti di stimolazione visiva si pratica eutanasia sulla scimmia con una dose letale di anestetico, le si preleva rapidamente la corteccia visiva primaria e se ne analizza il grado di radioattività. Si osserva che i marcatori radioattivi vanno a "disegnare" una griglia sulla porzione di corteccia

escissa da uno dei due emisferi cerebrali; tale griglia è circa corrispondente a metà dello stimolo a bersaglio cui la scimmia era stata sottoposta poco prima (l'altra metà si trova nella V1 dell'altro emisfero). Si nota che questa griglia presenta una distorsione, dovuta ad una magnificazione corticale, cioè le porzioni centrali della retina (fovea e parafovea) proporzionalmente corrispondono ad una maggiore quantità di tessuto corticale.

La retinotopia è stata osservata anche nell'uomo *(vedi "schema retinotopia uomo", Kandel 3°ed. ITA, p.527)* con metodi diversi. Inizialmente, in particolare in soldati della 1° guerra mondiale che avevano subito ferite da arma da fuoco a livello dei poli occipitali del cervello, è stata rilevata la presenza di scotomi (aree di cecità nel campo visivo) e si è osservata, dopo che fosse soggiunto il decesso, la posizione della lesione su V1; quindi si correlava la posizione nel campo visivo di un determinato scotoma con la posizione su V1 della lesione. Oggi c'è un mondo nuovo (non facilissimo, apertosi da pochi anni): l'imaging cerebrale funzionale; in particolare si usa la risonanza magnetica funzionale: a un soggetto si chiede di mantenere lo sguardo fisso, e gli si presenta stimoli in parti diverse del suo campo visivo e si rileva la posizione della V1 in cui si ha un'attivazione specifica per un determinato stimolo, e quindi si può ricostruire la mappa.

Chelazzi propone una digressione di carattere clinico (vedi "digressione clinica inerente retinotopia", tratta da Purves 4°ed. ENG, ma si trova un'immagine simile a p.538 del Kandel 3°ed. ITA): spesso un'emianospia è conseguenza di una lesione estesa a uno dei due poli occipitali, ma può anche essere dovuta a lesioni della radiazione visiva; se la lesione alla radiazione visiva è incompleta si avrà uno scotoma più o meno esteso; un'emianospia omonima si verifica in seguito ad una lesione di un tratto ottico; se la lesione interessa il chiasma (o per motivi traumatici o per tumori dell'ipofisi), riguarda prevalentemente le fibre di provenienza nasale di entrambe le retine *(quindi quelle trasportanti stimoli provenienti dagli emicampi visivi temporali, NdR)*, si verifica la cosiddetta visione a tunnel; se la lesione riguarda un nervo ottico, l'occhio relativo è cieco ma non c'è un deficit di campo visivo.

Colonne (o bande) di dominanza oculare

Una seconda cosa che si osserva spostandosi tangenzialmente su V1 è l'esistenza di **colonne** o **bande di dominanza oculare** *(vedi pp. 534-535 Kandel 3°ed. ITA)*. Le bande di dominanza oculare sono il risultato a livello di V1, in termini di segregazione, del fatto che gli input provenienti dai 6 strati dell'LGN (che derivano per 3 strati dalla retina temporale dell'occhio ipsilaterale, e per 3 dalla retina nasale dell'occhio controlaterale) non tendono a mischiarsi alla rinfusa, bensì tendono a mantenere una certa segregazione. In ciascuna banda (la cui larghezza è submillimetrica: 200-500 micron) domina l'input proveniente da uno o dall'altro occhio. L'input talamico, che giunge per lo più a livello dello strato 4 di V1, ha questo carattere segregato, e ciò si riflette appunto in queste bande di dominanza oculare; quindi è un fenomeno che riguarda prevalentemente l'organizzazione delle fibre afferenti dall'LGN alla corteccia e i neuroni dello strato 4, ove infatti si trovano neuroni che ricevono input eccitatorio solo da uno dei due occhi. Finora è tutto monoculare: la retina, strati separati nell'LGN, questi neuroni suddetti dello strato 4 di V1; ma qui finisce "il mondo della monocularità". Infatti sia a livello di strati sottogranulari che sopragranulari i neuroni sono praticamente tutti binoculari; grazie a scambi fra colonne contigue, nei neuroni sopragranulari e sottogranulari il dato nettamente prevalente è che i neuroni sono binoculari; si realizza quindi la **fusione binoculare** (concetto cardine della nostra visione). La fusione binoculare non si attua in alcuni individui per una serie di ragioni, problemi relativi all'allineamento dei due assi ottici, in qualche modo collegati al mondo dello strabismo; in questi individui si verifica la diplopia, esattamente il contrario della fusione binoculare.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 14/3/2013 (1)

Lezione Fisiologia II

14.03.2013

Sbobinatore: Riccardo Lorenzini

Revisore: Sara Montresor

Le **COLONNE DI DOMINANZA OCULARE** sono il riflesso di un pattern ordinato e segregato di afferenze dal talamo e riguardano un input da parte di neuroni monoculari; non riguardano la stra grande maggioranza dei neuroni che s'incontrano negli altri strati.

Siamo di fronte all'epilogo della monocularità e all'esordio della binocularità. Gran parte dei neuroni degli strati sopra e sotto granulari, grazie allo scambio di informazioni tra colonne vicine, integra segnali che provengono dal talamo.

Ovviamente questo riguarda l'integrazione di segnali provenienti dai due occhi in registro spaziale. A due colonne vicine giungono afferenze dal talamo, che sono relative ad entrambi gli occhi e vi giungono in modo segregato; ma per una determinata zona della mappa retinotipica, questi due input corrispondono alla stessa posizione retinica, e quindi alla stessa posizione nello spazio. Si tratta di **un'integrazione binoculare in registro spaziale**.

L'integrazione deve far convergere i segnali dagli occhi, integrarli e realizzare la binocularità; in questo modo percepiamo in modo unitario. Questa cosa è ovviamente utile, ma non semplice. Si tratta di pattern di attività che derivano da luoghi diversi, che corrono lungo assoni diversi e che restano segregati a livello talamico; si tratta quindi di fondere,di unire due rappresentazioni provenienti dall'esterno, per formarne una sola.

In realtà quando si parla di binocularità non si parla solo di fusione binoculare, ma anche di **STEREOPSI**: ossia sfruttare la visione binoculare anche come meccanismo per la percezione della profondità, in modi che vedremo più avanti.

Un'osservazione che ha fatto notevole scalpore, è che se si esamina un certo numero di animali *(probabilmente quello che stiamo osservando nella slide è un'immagine di scimmia)*, ci si accorge che c'è notevole varietà tra le bande (ovviamente non saranno tutte identiche!), e che **in alcuni animali le bande non ci sono**. Se *(l'avere le bande è, ndr)* un'organizzazione assuta nell'ontogenesi

del sistema nervoso in una determinata specie animale, *(il non averle)* sembra un'anomalia di costruzione.

Con opportuni accorgimenti è stato logico da parte dei ricercatori andare a vedere se *(in questi animali, ndr)* ci siano dei disturbi della binocularità, come la diplopia (*cioè vedere doppio, ndr*).

Per fare questo si useranno opportuni metodi comportamentali, ma si nota che non c'è nessun disturbo, che il comportamento è assolutamente normale. Infatti quello che qui deve avvenire è l'integrazione binoculare, non conta la monocularità. In questi animali non solo si realizza la binocularità in modo normale, ma anche il pattern di terminazioni talamiche è interdigitato, non mantiene la segregazione spaziale tipica della maggior parte degli animali.

Lo scopo è quello di realizzare la binocularità, quindi le afferenze possono essere anche un po' più interdigitate, mischiate. In questi animali è come se le bande venissero tagliuzzate, le afferenze sono completamente mescolate.

Come si possono osservare le bande?

ñ Metodo già usato per ottenere la mappa retinotopica, ma in una sua variante, utilizzando traccianti marcati.

ñ Metodo anatomico. Dei traccianti vengono iniettati selettivamente in uno strato del genicolato di un animale vivo. Questi poi vengono trasportati dall'assone e sono visualizzabili nelle terminazioni assoniche. Se si va a vedere dal punto di vista istologico si nota che, se il tracciante è iniettato in uno strato del genicolato (monoculare),esso si distribuisce a bande.

ñ **Optical imaging** (visualizzazione ottica). E' il metodo più adatto allo scopo perché fornisce una buona panoramica di una parte della corteccia primaria: in corrispondenza della corteccia visiva primaria di una scimmia, viene aperta una finestra nella cute e nei tessuti sottostanti fino al cranio. Poi viene eseguita una apertura di questo. Si può aprire una finestra anche nelle meningi, ma anche no. È meglio farlo dal punto di vista del segnale, ma è più delicato come intervento, perché viene esposta la superficie della corteccia. Dopo che si è aperta la finestra, viene posizionata una cameretta al bordo della finestra ossea per proteggere un po' la zona e poterla riempire di soluzione salina per assicurarsi una maggiore integrità del tessuto.

Il tessuto così esposto viene illuminato da luce bianca o con varie cromaticità. Verso questa porzione di corteccia, esposta e illuminata, viene diretta una videocamera che deve avere delle caratteristiche: risoluzione spaziale, sempling rate (velocità di campionamento), cromaticità (che si deve sposare bene con la sensibilità della fotocamera)... Vengono presi dei fotogrammi del tessuto. L'animale è posto davanti ad un monitor su cui si mostrano degli stimoli, e mentre si mostrano gli stimoli si raccolgono delle immagini dell'area visiva primaria. Si fanno delle (? *La registrazione non è chiara, ndr*) intercalate, alterne, in cui la stimolazione e la ripresa sono fatte quando è aperto un occhio, o l'altro.

Come stimoli si usano reticoli sinusoidali a bande alterne bianche e nere, e per rendere lo stimolo più potente, si fa il pattern reverse (ciò che è bianco diventa nero, e ciò che è nero diventa bianco) per ottenere uno stimolo pulsante. Quando avremo ripreso un certo numero di immagini per ogni occhio, essendo queste immagini digitali, si va a sottrarre le immagini ottenute stimolando un

occhio a quelle ottenute stimolando l'altro (tutto dev’essere perfettamente immobile). Otteniamo quindi l'immagine in basso (ndr: *riferito alla slide*).

Se si guardano le immagini una a una, non c'è nessuna differenza: esse sono fotografie di una zona di corteccia cerebrale con solchi e vasi. Quando però le sottraggo tutto ciò che è banale vedere, si azzera. **L'unica cosa che emerge sono le eventuali piccole differenze tra le due immagini**, che vengono messe in risalto. Appaiano come bande alterne più chiare e più scure, sono differenze negative e positive a seguito della sottrazione.

Perché ci sono? Per una ragione ottica, ovvero perché **la superficie corticale ha proprietà di riflettanza diverse a seconda del potenziale elettrico dei neuroni contenuti in una determinata zona**. È visibile una modulazione di riflettanza a bande.

Tanto più il procedimento ha funzionato bene, tanto più scompare ogni componente statica dell'immagine (ombre dei solchi, vasi...), resta solo quello che cambia grazie alla sottrazione. E cosa cambia? L'attività a valle determinata dalla prevalenza di input da un occhio o dall'altro per bande alterne.

Da quando è stata introdotta questa metodica, è risultata essere uno strumento molto potente per indagare in modo complessivo i neuroni. È un’indagine di carattere funzionale ed è stata usata anche per molti altri scopi.

Il difetto fondamentale che ha è che <u>può essere applicata solo a porzioni esposte della corteccia</u>. Non posso vedere cosa succede a livello dell'ippocampo, per esempio, perché è nascosto; allo stesso modo non posso studiare una porzione che è immersa in un solco o in una scissura.

(il professore fa vedere altre immagini) Da un singolo fotogramma si vede sostanza grigia e la vascolatura, non c'è nessuna informazione. Se si ottengono tante immagini, metà stimolando un occhio e metà stimolando l'altro, si fa una sottrazione e si ottiene l'immagine di destra *(a bande, ndr).* Restano un po' di ombre e di vasi perché l'attività pulsante li fa muovere.

Dove si interrompono le bande siamo al limite dell'area V1, che è piuttosto netto.

CAMPI RECETTIVI ORIENTATI

Abbiamo considerato la laminazione della corteccia, gli strati e il loro significato, abbiamo anche mostrato la mappa retinotopica e considerato le bande di dominanza corticale. A livello di questa regione corticale emerge anche un'altra proprietà di codifica relativa agli stimoli visivi: si tratta dei **CAMPI RECETTIVI ORIENTATI**, ovvero della <u>comparsa di selettività neuronale per l'orientamento di un bordo</u>.

I campi recettivi, a differenza delle cellule ganglionari e delle cellule del nucleo genicolato laterale, a livello della corteccia quasi mai acquistano una simmetria circolare con una periferia ad anello

antagonista, sono invece oblunghi. Dato che sono oblunghi hanno anche un orientamento. Nella slide si vede un campo recettivo in grigio che ha forma rettangolare, si potrebbe dire che non è molto diverso da un cerchio, ma in realtà è molto diverso perché è organizzato in zone a carattere antagonistico, ma a banda. Nello specifico si tratta di un segmento lineare inclinato a destra con dei fianchi inibitori a segno meno. Dalla zona centrale on/off, dall'anello circostante antagonistico, si passa a una zona allungata (il centro del campo recettivo) con due fianchi antagonistici.

Il risultato è che se presento una luce a segmento con opportuna inclinazione che coincide con la zona on, il neurone scarica vivacemente.

In altre condizioni *(quelle che nell'immagine sono sotto, ndr)* se presento uno stimolo in coincidenza di un fianco off, non avrò una scarica, anzi, se ci fosse stata sarebbe stata inibita; avrei avuto una pausa di silenzio rispetto ad una attività tonica precedente, salvo poi scaricare per rebound (per disinibizione) quando viene rimosso lo stimolo ce aumentava l'inibizione. Se presento uno stimolo con inclinazione diversa, che copre sia l'area on che off, non succede niente. Lo stesso anche se presento uno stimolo molto grande che copre tutto.

La prima conclusione evidente è che **questo neurone è attivo solo se uno stimolo opportuno, un segmento luminoso di opportuna inclinazione, cade nella parte giusta del campo recettivo.** Questa tipologia di cellula è **denominata CELLULA SEMPLICE DELLA CORTECCIA VISIVA PRIMARIA**: essa presenta un campo recettivo ben organizzato in zona on e fianchi off, e con una specificità di orientamento.

Questo fa pensare che la specificità sia tutto o nulla: è stata mostrata una condizione di scarica e altre di non scarica. C'è da introdurre, però, un concetto: se questo neurone viene stimolato da un segmento luminoso di inclinazione lievemente diversa (in entrambi i sensi), dà una attività di risposta. La risposta sarà via via decrescente quanto più ci si sposta dall'orientamento ottimale. Se si fa sistematicamente questa cosa, e pongo l'intensità di scarica in funzione dell'orientamento, ottengo una gaussiana. **Si ha un picco tra due variabili: l'orientamento dello stimolo e l'intensità della risposta.**

Tale gaussiana è un elemento cardine nel parlare della funzione neuronale in tutti i sistemi, dal midollo spinale al neurone della corteccia perfrontale e acquista il nome di **CURVA DI CUNNING** *(Spelling? ndr)* o **curva di sintonizzazione**. Essa dice come varia l'intensità di scarica del neurone al variare di una determinata proprietà, che in questo caso è l'orientamento.

A livello astratto, quando si prende un neurone e se ne vogliono descrivere le proprietà, si possono descrivere nei termini *(espressi dalla curva, ndr).* Il determinato neurone ha una curva di Cunning per l'orientamento che può essere a banda stretta, larga... Una gaussiana di questo tipo ha portato a concepire i neuroni come **FILTRI A BANDA PASSANTE**: il neurone, se sottoposto ad input retinici, mostra un grado di attività solo per una ambito ben preciso e relativamente a una variabile della stimolo, ad esempio l'orientamento. Quando sono nei punti bassi della gaussiana sono molto lontano dall'orientamento ottimale e il neurone "se ne frega"; quando mi avvicino all'orientamento normale aumenta la risposta fino a quello ottimale, per poi decrescere dal lato opposto. Quando si dice "filtro a banda passante" vuol dire che l'attività del neurone segnala in un intervallo limitato e in modo graduale, una qualità dello stimolo, relativamente allo specifico punto dello spazio retinico (a seconda di dove cade il campo recettivo di quel neurone).

Ogni neurone ha la sua gaussiana e il suo picco che corrisponde a una particolare direzione (verticale, orizzontale, sinistra, destra...). OGNI NEURONE È UN FILTRO A BANDA PASSANTE, LA QUALE CORRISPONDE A PUNTI DIVERSI DELLO SPAZIO E DIVERSO ORIENTAMENTO. Un neurone può essere silente, massimamente attivo o a metà e questo è il codice con cui veicola informazioni ad altri neuroni. Immaginiamo che in coincidenza del campo recettivo di un particolare neurone presento tutti gli orientamenti possibili di stimoli semplici (pallini rossi o verdi, barrette bianche o nere orientate in maniere diversa...). **Questo** neurone farà passare solo informazioni relative ad una proprietà (l'orientamento) e solo in un intervallo ben preciso di questa**. La "banda" corrisponde a quegli orientamenti che alterano la sua attività di scarica**. Possiamo dire che è un marchio di quel neurone, che quel neurone è competente in materia di orientamento e mi permette di identificarlo selettivamente. Neuroni diversi avranno la gaussiana che corrisponde a diversi range di orientamento. La gaussiana può essere stretta se il neurone è molto selettivo, o più larga per i neuroni meno selettivi.

(Domanda di uno studente) Se stimolassi il neurone con un cerchio luminoso al centro del suo campo recettivo avrei una risposta? Il cerchio non è orientato!

(Risposta) Queste si chiamano cellule semplici perché il loro comportamento è spiegabile secondo un modello lineare. Le cose sono prevedibili con algebra semplice, somma e sottrazione. Se metto un pallino, verosimilmente il neurone non risponde, perché il cerchio luminoso rappresenterebbe un input eccitatorio, ma molto debole. Se ne metto 2,3,4,5... all'interno della zona on, il neurone risponde, e risponde progressivamente di più tanto più aumenta la zona on stimolata. Questa è una codifica dell'orientamento spiegabile con un **MODELLO INCREMENTALE**: più stimolo la regione allungata *(zona on, ndr)*, tanto più si attiva il neurone; d'altra parte, a parità di stimolazione on, tanto più grande è la regione off a essere stimolata, tanto più abbatto la risposta.

Posso prevedere quale sarà la risposta del neurone, semplicemente considerando quanta porzione on e quanta off è chiamata in causa. La selettività del neurone si spiega "pezzetto per pezzetto": tanto più è estesa la parte della regione on stimolata con la luce, tanto più il neurone risponde; tanto più la parte off è stimolata, tanto meno risponde il neurone. Il risultato netto è la somma delle due cose.

(*ritornando al discorso prima della domanda,ndr*)

L'ampiezza della gaussiana permette di caratterizzare i neuroni. Per esempio un neurone può avere il picco per l'orientamento verticale, una gaussiana molto stretta, quindi è molto selettivo (e questo si può quantificare poiché è facile trovare un'unità di misura per descrivere quanto è larga, ad esempio la deviazione standard rispetto alla media del picco). Di fatto in questo modo si descrivono i neuroni di una regione corticale.

Come già detto, ogni neurone ha la sua selettività. Non tutti i neuroni in corteccia visiva primaria sono sensibili per l'orientamento, ma la maggior parte di essi lo sono. Questo ha portato

innanzitutto a trarre la conclusione che mentre la rappresentazione della scena (dell'input) a livello di retina inizia in modo estremamente localistico (fotorecettori), ed è molto locale anche a livello di cellule ganglionari, a livello dei neuroni corticali, la codifica avviene per dei segmenti inclinati in un determinato punto dello spazio. Ovviamente ci saranno neuroni selettivi per tutti gli orientamenti possibili e per tutte le regioni del campo visivo. Questo diventa "l' alfabeto" di rappresentazione dell'immagine visiva e perciò si può immaginare che anche forme complesse siano descrivibili per giustapposizione, in termini di decodifica nervosa, di segmenti con l'inclinazione "giusta" che corrispondono al contorno di quell'oggetto.

Si passa cioè da una codifica punto a punto, estremamente locale, ad una prima forma di costruzione gerarchica della forma attraverso segmenti orientati, che costruiscono il contorno di una qualsiasi forma posta in una porzione del campo visivo.

Come varia questa selettività per orientamento? Ci sono due osservazioni che consentono di affermare che ci sia una certa regolarità.

La prima osservazione chiama in causa il concetto di **modulo colonnare**: se si percorre perpendicolarmente la superficie della corteccia, strato dopo strato, e ogni elettrone che si incontra viene caratterizzato con un elettrodo, si scopre che in genere tutti i neuroni hanno la stessa selettività di orientamento. Questo significa che è la proprietà NON di un neurone, MA del modulo colonnare. Se si trovano eccezioni, si tratta di neuroni che non sono selettivi per l'orientamento.

La seconda osservazione, si ottiene spostandosi tangenzialmente sullacorteccia (*per spiegarla, il prof. fa riferimento al grafico orientamento-distanza e specifica che questa NON è la gaussiana di cui ha parlato prima, ndr*). In questo grafico vengono bloccate due cose: la distanza percorsa dalla punta del microelettrodo lungo un tragitto di penetrazione della corteccia (*e l'orientamento, ndr*). (*Descrivendo il disegno*) Schematicamente questa è l'illustrazione di "cosa sta facendo" l'elettrodo: nell'immagine c'è la corteccia in un punto dell'area visiva primaria, in questo punto viene inserita la punta dell'elettrodo, e poi viene avanzata micron dopo micron lungo la direzione segnata dalla linea (*il prof. specifica poi che il pallino è stato disegnato per un motivo che poi non ha spiegato, ma precisa che l'elettrodo non termina con un pallino, ndr*).

Lungo il tragitto si incontrano molti neuroni, ogni 20 – 230 micron se ne trova uno diverso: ogni volta che la punta dell'elettrodo è posizionata nelle immediate vicinanze di un neurone e si può quindi registrare l'attività di scarica di quel neurone, allora è possibile caratterizzarlo dal punto di vista della gaussiana di cui si è detto prima. È selettivo all'orientamento? Se sì, che selettività ha? Il picco a che orientamento corrisponde? Dato il tragitto (nell'immagine) di 2 mm, negli strati sopragranulari, ciascun pallino (*nel grafico, ndr*) è un nuovo neurone incontrato; sulle y c'è l'orientamento del picco della gaussiana di quel neurone. Nel complesso si trova una variazione progressiva ordinata degli orientamenti corrispondenti alla massima scarica, cioè al picco della gaussiana, per quel determinato neurone. Ciò significa che **la selettività per orientamento non varia caoticamente ma in modo sistematico.**

Il tipo di esperimento appena descritto, è quello che veniva fatto in passato (anni '60-'70). Più recentemente invece è stato introdotto un nuovo approccio che fornisce più informazioni e anche più rapidamente: si tratta del metodo dell'**optical imaging**.

Si può visualizzare una certa porzione di corteccia visiva primaria, se ne prendono tante immagini ma in momenti diversi, cioè mentre si stimola con un reticolo sinusoidale a bande (verticale, obliquo, orizzontale). Se le bande sono in verticale, verranno stimolate massimamente tutte le colonne all'interno delle quali i neuroni hanno il picco della gaussiana che corrisponde all'orientamento verticale. Poi si fa la stessa cosa presentando lo stimolo in orizzontale, e verranno attivate massimamente tutte le colonne al cui interno i neuroni hanno il picco che corrisponde all'orientamento orizzontale. E così via.

Alla fine si fanno delle sottrazioni, come prima, ma se ne fanno tante per mettere in evidenza la modulazione dell'attività di scarica nelle diverse colonne a seconda dell'orientamento.

Si ottiene una mappa bidimensionale, una fotografia di una regione di corteccia. (*riferendosi all'immagine della slide, ndr*) L'immagine è stata rielaborata cromaticamente, c'è un **color coding**: il colore che varia spazialmente corrisponde a diversi orientamenti; per esempio, zone azzurre selettive per orientamento obliquo sinistro, zone verdi per verticale, zone arancio per obliquo destro e zone rosse per orizzontale. Se si vogliono collegare i due grafici (*appena descritti, ndr*), è come se si facesse una penetrazione *da sinistra a destra del grafico con i puntini, ndr.* Quindi, i primi neuroni prediligono orientamento obliquo sinistro, poi si verticalizza sempre più (blu scuro), poi si va al verde, poi giallo arancio, e infine il rosso. Emerge questo pattern di modulazione selettiva per orientamento, ed essa è ordinata.

Quanto detto finora si può riassumere molto schematicamente nell'immagine in slide (?). Se si prende un tassello di corteccia, lo si può immaginare come l'alternanza di bande dominate da un occhio o dall'altro e come una progressione ordinata di selettività per orientamenti.

Sulla base di quello che è stato detto, si può immaginare che ad un punto dello spazio corrisponda a livello della corteccia un modulo (non una singola colonna, ma un modulo ampio, fatto da più colonne): una banda a dominanza destra e una a dominanza sinistra, con tutti gli orientamenti possibili. Questa cosa **vale per tutti i punti dello spazio, cioè per tutta la mappa retinotopica**.

Questi neuroni di cui abbiamo parlato, si chiamano cellule semplici perché il loro comportamento è spiegabile meccanicisticamente in modo semplice.

In realtà, circa una decina di anni fa, fu formulata un'idea, in risposta alla domanda: come possono nascere questi campi recettivi orientati visto che l'input dal talamo è costituito dai campi recettivi già descritti, a simmetria circolare nella zona centrale, con un anello antagonistico. (*cfr, slide sulla genesi dei campi recettivi orientati*) Immaginiamo che il neurone più grosso (in figura) sia il neurone in corteccia visiva primaria, che mostra il comportamento suddetto (selettività per un determinato orientamento).

Se si caratterizza il suo campo recettivo, esso consta di una zona on allungata e inclinata a destra, con fianchi inibitori. Esso potrebbe originarsi per convergenza diretta semplice di più campi recettivi con un centro on (+) e una zona antagonistica tutt'attorno (-). Questi campi recettivi hanno i centri tutti lungo quella direttrice, inclinata secondo quella determinata direzione. In altre parole, se si fa convergere l'input di questi neuroni talamo-corticali, ciascuno dei quali ha un campo recettivo centro on, su un neurone corticale, la convergenza (diretta o indiretta attraverso

interneuroni, non è importante il modo, è importante che si realizzi convergenza dal punto di vista funzionale) permette di ottenere un campo recettivo con le caratteristiche viste finora.

Questo tipo di modello è **feed-forward** *(=controllo automatico, ndr*), cioè è tutto spiegabile per il fatto che un certo numero di neuroni proiettano a un neurone target, convergono, quindi i loro input si sommano e ne risulta una proprietà data dalla somma di quegli stessi input, non c'è bisogno cioè di dare modulazioni, corrente o altro, è una semplice convergenza.

Questo modello ebbe un enorme successo e quando fu proposto, probabilmente fine anni '60 inizio anni'70, non c'era la cultura neuroscientifica e neurofisiologica di oggi, sembrava svelare i meccanismi con i quali il sistema nervoso (e il sistema visivo nel caso specifico) codifica le informazioni. Questo modello nella sua semplicità è andato incontro in questi anni ad alterne "fortune", cioè in alcune fasi è stato accettato, in altri momenti è stato invece sottoposto a severe critiche sulla base di una serie di evidenze. Oggi, dopo molte ricerche, si ritiene confermata la fondamentale veridicità di questo modello, che spiega la genesi della proprietà in questione, cioè la selettività per orientamento semplicemente per giustapposizione ordinata di campi recettivi. A questo si aggiungono altri meccanismi di natura modulatoria, che non smentiscono l'esistenza di questo meccanismo di feed-forward.

Infatti, oltre al meccanismo antagonistico spaziale (centro-periferia), detto **antagonismo laterale**, la selettività per orientamento risulta oggi sostenuta anche da meccanismi di antagonismo non di natura spaziale, piuttosto nello spazio della proprietà in questione (l'orientamento): cioè considerando popolazioni neuronali con i picchi delle gaussiane corrispondenti a parti diverse dell'orientamento, tanto più sono lontani questi picchi tanto più si inibiscono tra loro. Questo contribuisce a determinare la selettività di ciascuna popolazione.

Inoltre, considerando sempre i neuroni (*del campo recettivo orientato, ndr*) (nell'immagine sono 4 ma probabilmente sono molti di più, 50), che sono proiezioni dal talamo (proiezioni relative a una regione di campo visivo), questi stessi neuroni convergendo diversamente possono anche codificare altri orientamenti. Cioè: immaginiamo di avere un pool di 9 afferenze talamo-corticali relative ad un punto dello spazio. I loro campi recettivi sono posizionati come si vede nell'immagine (*figura con i cerchi, ndr)*. Le loro diramazioni terminali (a livello di corteccia) possono essere riutilizzate più volte per ottenere selettività per orientamento verticale, obliquo orizzontale, obliquo destro e obliquo sinistro. Quindi gli stessi input possono essere usati più volte, la cosa che conta è il grado di specificità degli input che convergono su un medesimo neurone.

Tuttavia non tutte le cellule selettive per orientamento in questa regione di corteccia sono definibili semplici, ce ne sono altre (dal punto di vista della numerosità più o meno si equivalgono). Queste si chiamano **cellule complesse**: **anch'esse hanno un campo recettivo orientato** (il bordo del rettangolino giallo nell'immagine), **però** la grande differenza è che **all'interno di questa regione sono completamente indifferenti sul posizionamento esatto dello stimolo**; cioè questi sono neuroni selettivi per l'orientamento, quindi se l'orientamento è opposto, è inclinato dall'altra parte per esempio, non scaricano; ma dato l'orientamento giusto, non fa differenza se lo stimolo cade verso un bordo del campo recettivo, verso l'altro bordo o in posizione intermedia, essi scaricano sempre vivacemente.

In qualcosa assomigliano al tipo di neuroni precedente, cioè anche questi possono essere definiti come filtri a banda passante, quindi sono massimamente attivi per un intervallo ben preciso di orientamento, però all'interno di una regione un po' più ampia sono indifferenti circa la posizione esatta in cui cade lo stimolo. Questo ha creato enorme scalpore perché ha fatto pensare che così come le cellule semplici rappresentano il passaggio da una codifica locale ad una codifica di grado gerarchico più alto (dai PUNTI ai SEGMENTI), queste cellule rappresentino un'ulteriore progressione di codifica, poiché è codificato un segmento con una determinata inclinazione ma con un certo grado di tolleranza spaziale. C'è già un certo grado di astrazione in termini di posizione spaziale.

(*domanda studente*) **Non ci sono la zona on e la zona off?**

(*risposta*) No, non si trovano più zone on e off. È un campo recettivo che esprime selettività per l'orientamento ma non è più fatto di zone on e off distinguibili.

La cosa interessante è che così come il modello precedente spiega la genesi delle cellule semplici (per giustapposizione di input talamo-corticali), un analogo modello spiega la genesi dei campi recettivi e il comportamento delle cellule complesse.

Sulla cellula complessa convergono un certo numero di cellule semplici, tutte selettive per quel preciso orientamento ma con il campo recettivo posizionato in modo un po' diverso. **Secondo questo modello quindi il motivo per cui la cellula complessa risponde bene indifferentemente dalla posizione del campo recettivo perché ovunque si trovi lo stimolo la cellula si attiva grazie prevalentemente a uno degli input convergenti su questa cellula, e questo input qui non corrisponde alla proiezione talamo corticale, ma a una cellula semplice.** I "sandwich" nell'immagine sono campi recettivi (con la zona on e i fianchi inibitori) di un certo numero di cellule semplici (3 in questo caso specifico) che convergono sulla medesima cellula complessa. Questo concetto è considerato la base per generare la proprietà della cellula complessa.

(*domanda studente*) Questo come va ad integrarsi con il sistema dei moduli colonnari? Se in un modulo colonnare le cellule hanno tutte lo stesso orientamento, non dovrebbero corrispondere a un solo punto spaziale? Con le cellule complesse invece non corrispondono a diversi punti spaziali?

(*risposta*) Innanzitutto bisogna definire il grado di variazione spaziale: le cellule semplici hanno un campo recettivo orientato molto piccolo, non si parla di cm ma si parla in termini di angoli, e dunque si dice che un grado di angolo visivo è quello coperto dalla falange del pollice con braccio esteso; il campo recettivo di una cellula semplice il più delle volte è un campo recettivo di dimensione più piccole di un grado (circa mezzo grado) al cui interno c'è una zona on e i fianchi off. Naturalmente il campo recettivo può anche essere caratterizzato da centro off e fianchi on. La cellula complessa tende ad avere campi recettivi un po' più grandi ma si può arrivare al massimo a un grado, quindi siamo sempre in un ambito piccolo.

Questo rappresenterebbe già un passo ulteriore verso la codifica dell'orientamento.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 18/3/2013 (1)

18/03/2013

Prof. Leonardo Chelazzi

Sbobinatore: Alessandro Depaoli

Revisore: Matteo Morini

RIEPILOGO: LE CELLULE SEMPLICI

Ripercorriamo le ultime slide della lezione precedente per fissare bene alcuni concetti.

(Slide "I campi recettivi orientati…")

Primo concetto chiave che abbiamo visto è l'emergere, il manifestarsi, a livello di corteccia, di una proprietà nuova rispetto alla codifica puntiforme, estremamente locale e osservata ai livelli precedenti, cioè la codifica e la selettività per segmenti allungati. L'importante differenza tra codifica di punti e di segmenti si può cogliere, ad esempio, nel fatto che, se un bambino deve disegnare qualcosa, traccerà dei segmenti per delineare delle forme e quindi degli oggetti. Quindi il **segmento**, ossia una linea con particolare inclinazione od orientamento, è già una specie di **proto-forma**; un gruppo di più segmenti di diversa lunghezza e di diverso orientamento può essere qualunque cosa.

Si è definito poi il tipo di neurone canonico implicato in questa codifica che è la cosiddetta **cellula semplice**, che ha la proprietà di essere selettiva per un segmento e di codificare un segmento in quanto, se vogliamo, somma di punti allineati in un certo modo tra loro; tant'è vero che si chiama "semplice" perché il suo comportamento rispecchia una linearità algebrica, cioè quanti più punti sono stimolati all'interno della zona ON, tanto meglio si attiva questa cellula. Quindi per avere un segnale il segmento orientato deve cadere esattamente all'interno della porzione ON.

(*Slide senza titolo con grafico Orientation/Track distance*)

Poi abbiamo detto come si riscontrano queste selettività, insistendo sul fatto che, **all'interno di un modulo colonnare, i neuroni, se esprimono selettività per l'orientamento, tendono a esprimere la medesima**; viceversa se ci si sposta tangenzialmente, incontrando colonne sempre più lontane, si scopre che la selettività varia anche in modo ordinato (abbastanza ordinato, secondo delle progressioni). Ci sono dei casi particolari, ma *(il concetto di fondo NdR)* non cambia.

(Slide "La genesi dei campi recettivi orientati (delle cellule semplici)…")

Poi abbiamo fatto anche uno sforzo per cercare di comprendere, da un punto di vista meccanicistico, la genesi di questi campi recettivi, facendo riferimento alla nozione classica di un campo recettivo allungato, orientato, che deriva banalmente dalla somma, o meglio dall'**integrazione**, di più afferenze corrispondenti a un certo numero di proiezioni talamo-corticali. Non cambia molto se ipotizziamo che, nel caso di un'ipotetica cellula semplice, fra l'afferenza

talamo-corticale (centro-periferia) e la cellula semplice in questione s'interpongano degli interneuroni locali che non fanno altro che replicare la proprietà dell'afferenza talamo-corticale. Torneremo ancora su questo concetto, perché in effetti, anche a livello di corteccia, un certo numero di neuroni mantiene l'organizzazione del campo recettivo che aveva agli stadi precedenti, cioè con un'organizzazione circolare centro-periferia. A tale meccanismo, puramente **feed-forward,** poiché si occupa solo di associare gli input e farli convergere opportunamente, si aggiungono anche altri meccanismi modulatori che, in senso generico, possiamo definire di tipo a **feed-back**, cioè che richiedono l'intervento modulatorio di altre afferenze.

(Slide con il disegno di una distribuzione di campi recettivi di cellule ganglionari)

Poi vi avevo fatto questo esempio che ha suscitato la curiosità di una vostra collega, che poi è venuta alla fine chiedendomi spiegazioni (evidentemente non ero stato molto chiaro…): «Ah! Quindi lei ci sta dicendo che non solo c'è convergenza, ma c'è anche divergenza?». Io ho detto: «Eh, ha proprio centrato il concetto! Io non l'avevo detto in questi termini….».

Un pool di afferenze talamo-corticali può servire più padroni: con la convergenza di alcune si genera un neurone con un orientamento verticale, con la convergenza di altre dallo stesso pool su un altro neurone si ha un orientamento orizzontale e così via. Però alcune di queste afferenze possono servire più volte, dipende su cosa divergono e quindi su cosa convergono. L'afferenza proveniente dal campo recettivo rappresentato al centro di questo schema, ad esempio, divergerà (ossia si ramificherà) verso più neuroni, a ciascuno dei quali convergeranno le afferenze di altri campi recettivi in modo da costruire in un caso un campo recettivo orizzontale, in una altro caso uno verticale, in un altro ancora uno obliquo e così via. Quindi si tratta di un **pattern ordinato di convergenza e divergenza** all'interno del quale una stessa afferenza può servire più volte; in sintesi un punto nello spazio può far parte di più campi recettivi allungati passanti per quel punto.

LE CELLULE COMPLESSE

(Slide "Le cellule complesse…")

Si è parlato inoltre delle **cellule complesse**. Anche queste cellule, che per certi versi sono associate a un campo recettivo, mostrano **selettività per l'orientamento** (anche superiore alle precedenti!), ma all'interno del loro campo recettivo **non si distinguono più porzioni ON e OFF**. Quindi l'aspetto interessante da un punto di vista funzionale è che sono esigenti in termini di orientamento, ma non di posizionamento esatto dello stimolo, che può cadere un po' ovunque all'interno del campo recettivo e scatenare comunque una risposta. Questo comportamento non si può chiamare "semplice" dal momento che non è spiegabile attraverso operazioni elementari algebriche di somma e sottrazione, richiede qualcosa di un po' più specifico, appunto perché non ci sono zone ON e zone OFF.

Come già visto, con una certa probabilità (ci sono evidenze a favore, ma forse le cose non sono così semplici; d'altra parte non erano così semplici neanche quelle precedenti…) anche questa proprietà emerge grazie alla convergenza dell'input da più cellule semplici; si nota pertanto una sorta di **gerarchia incrementale**: si passa dai punti, ai segmenti posizionati in modo preciso nello spazio e infine alla codifica di segmenti orientati con una certa tolleranza sul loro esatto posizionamento.

Abbiamo già accennato al significato un po' concettuale di questo comportamento delle cellule complesse. Se questo macchinario serve a riconoscere gli oggetti, è chiaro che deve essere una

circuiteria nervosa capace in qualche modo di codificare in maniera selettiva gli oggetti o le loro parti (gli elementi costitutivi) come **segmenti**. Tale circuiteria, però, **non deve generare codifiche pedissequamente rispondenti all'input retinico**, perché lo abbiamo detto fino alla nausea che non è questo il riconoscimento degli oggetti: infatti, quando noi parliamo di riconoscimento dell'oggetto, intendiamo un **riconoscimento invariante**. Cioè se io vi faccio vedere questo paio di occhiali, voi ne cogliete gli **elementi diagnostici**, ossia i tratti distintivi, e lo fate grazie al fatto che c'è una memoria, un prototipo (o più prototipi) di questo tipo di oggetti. Tuttavia siete molto **resistenti** a una serie di variazioni dell'immagine: non ve ne frega assolutamente nulla della posizione in cui ve li faccio vedere, capite lo stesso che sono occhiali. Quest'azione che faccio è una **variazione traslazionale**, cioè io traslo l'oggetto in posizioni diverse dello spazio, ma la vostra codifica è invariante, cioè resiste a tali variazioni. Ancora più interessante resiste anche a **variazioni di orientamento tridimensionale**, cioè la prospettiva in cui vedete gli occhiali; dovete rendervi conto che in tutti questi casi il cambiamento dell'immagine proiettata sulla retina è spaventoso, però il processo avviene con una semplicità estrema. Ci sono teorici, ingegneri, fisici, informatici che si accapigliano tuttora nel cercare di capire come funziona un meccanismo del genere. Pur partendo da set di dati molto diversi dall'uno all'altro caso, il circuito è comunque in grado di estrarre delle proprietà invarianti, determinando **invarianza percettiva**. Come esattamente questo accade non si sa, però ci sono delle idee molto avanzate e molto promettenti. Certo, il presupposto è che i neuroni codifichino qualcosa con una certa tolleranza rispetto all'input retinico in esame, e questa è già una prima forma, primordiale, di tolleranza o di invarianza. In parole povere lo stesso neurone può codificare segmenti che si trovano in punti diversi di un campo recettivo. Quindi è capace di un certo grado di tolleranza o invarianza; si codifica una proprietà dandole già una certa connotazione di astrattezza: è un segmento orientato, non sono una serie di punti sulla retina. Un bel passo avanti, che affranca la codifica dalla determinazione eccessivamente precisa di quali recettori sono stati colpiti.

Breve filmato. "Complex Cortical Cell"

http://www.youtube.com/watch?v=8ZfO_awWGpc

da 07:45 a 11:07

(Viene mostrato un esperimento chiave nell'ambito degli argomenti in esame. I ricercatori hanno inserito un elettrodo di registrazione nella V1 di un animale così da poter percepire l'attività di un singolo neurone. Nel filmato si può ascoltare l'attività di questa cellula in risposta a degli stimoli visivi; ogni scarica di potenziali d'azione è segnalata con un crepitio.)

Questo filmato fa vedere concretamente come si caratterizza una cellula complessa in un esperimento. Si vede uno schermo su cui vengono mostrati gli stimoli posti di fronte all'animale sperimentale (che non si vede) e che quindi sono in grado di attivare il neurone in esame; i ricercatori pertanto, dopo aver posizionato un elettrodo vicino a un neurone, vogliono capirne la natura osservandone il comportamento. Infatti uno di loro scrive anche qualcosa su questo schermo (di carta) per descrivere la proprietà così come appare. Si sentono anche dei rumori, ossia i potenziali d'azione dei neuroni trasformati con opportuna tecnologia in clic sonori.

La zona semibuia è lo schermo su cui i ricercatori muovono una barretta luminosa a mano (oggi si usano metodiche più sofisticate) e, variandone l'orientamento, cercano di capire la natura del neurone in esame.

Come si vede nel filmato, le cellule complesse non solo sono capaci di questa tolleranza rispetto alla posizione dello stimolo, ma sono **indifferenti relativamente alla polarità dello stimolo**, cosa che non esiste mai nelle cellule semplici. Le cellule complesse quindi generalizzano non solo in termini di posizione, ma anche se si tratta di un bordo scuro su sfondo chiaro o viceversa: è un bordo con una certa inclinazione, invariante, quasi concettualizzato; è un bordo orientato, un pezzo di una forma. I rumori erano i potenziali d'azione della cellula, grazie ai quali i ricercatori hanno **mappato**, in modo abbastanza rapido, il neurone (in genere negli esperimenti questo processo è molto più approfondito e va a considerare posizione, orientamento, velocità, lunghezza e spessore dello stimolo per capire con esattezza quali sono i "gusti del neurone" e quindi le sue proprietà).

LE CELLULE IPERCOMPLESSE

(Slide "Le cellule ipercomplesse…")

Come accennavo in precedenza, esistono anche cellule complesse con ulteriori peculiarità di risposta e sono dette **ipercomplesse**, cioè sono cellule complesse con una peculiarità in più. In questo schema sono rappresentate due cellule: hanno entrambe una selettività (sono selettive per l'orientamento obliquo a sinistra e tolleranti per quanto riguarda la posizione), ma vogliono che siano soddisfatte delle **condizioni relativamente alla lunghezza dello stimolo**. In che modo? Nei due modi che sono illustrati: i quattro pannelli per riga si riferiscono sempre alla stessa cellula, cioè sempre allo stesso campo recettivo selettivo per l'orientamento obliquo a sinistra, ma progressivamente varia la lunghezza dello stimolo.

a) A sinistra non copre neanche per intero il campo ricettivo e il neurone scarica un po', ma non moltissimo. La scarica aumenta se questo segmento si allunga. Aumenta, ma, nel momento in cui è raggiunto il margine del campo ricettivo, ulteriori allungamenti sono indifferenti. Potrebbe sembrare naturale, ma uno potrebbe anche immaginare una proprietà che emerge a livello di circuito e di interazioni: questo neurone potrebbe ricevere un sostegno da interazioni agonistiche con altri neuroni con la medesima selettività e il campo recettivo vicino, ma non è questo il caso. Infatti si ha una **saturazione**, cioè **la risposta aumenta fino ad un massimo e si stabilizza**.

b) In questo caso, se lo stimolo è molto corto, la risposta è abbastanza blanda, se lo stimolo viene allungato fino al margine del campo recettivo, aumenta, ma per ulteriori aumenti si assiste a una decisa inibizione fino alla scomparsa della risposta. Il neurone cessa di rispondere. Questi neuroni sono denominati **neuroni end-stop**, cioè codificano non solo un bordo inclinato in una certa regione dello spazio (con tolleranza) sia bianco su sfondo nero sia nero su sfondo bianco, ma anche che tale bordo inclinato qui finisce; se non finisce scarica meno. Quando un campo recettivo può corrispondere a un bordo che finisce repentinamente? Dove, nel profilo dell'oggetto, c'è **un angolo**. Questi sarebbero neuroni particolarmente coinvolti nella **codifica delle terminazioni**, dove un segmento termina per poi proseguire con diversa inclinazione, cosa che avviene nei bordi di praticamente tutti gli oggetti.

(<u>Piccola parentesi:</u> come partecipa questo neurone alla codifica di una forma? Bisogna sottoporlo a tutti i test per capire qual è la condizione ottimale per attivare questo neurone. Quasi sempre vale questo principio: si assume che il neurone codifichi qualcosa in modo selettivo, e quindi bisogna capire qual è la condizione di attivazione che lo fa scaricare in modo ottimale. In seguito si ipotizza che in una scena di vita quotidiana sarà soprattutto la popolazione di neuroni massimamente attivi che codifica le proprietà salienti e distintive di quella scena.)

(Slide "La selettivita' per direzione e movimento…")

Questi neuroni hanno anche un'altra proprietà che è la **selettività direzionale**. "Receptive field" è il campo recettivo di un neurone (poi chiariremo dove si trova) e questo neurone è ben attivato da un bordo verticale. Fin qui vale quanto visto nel video di prima, ma, mentre in quel caso il neurone era quasi completamente indifferente alla direzione (o meglio al verso) di movimento dello stimolo sul campo recettivo (si dice che quel neurone **non è direzionale** o **non è selettivo per la direzione**), altri neuroni sono invece selettivi. Questo neurone invece ha un campo recettivo (delimitato in figura da un rettangolo) che, se viene attraversato da uno stimolo da sinistra verso destra, scarica, mentre, se viene attraversato da destra verso sinistra, non scarica. Questa è la capacità, in forma nascente, dei neuroni e delle vie visive di **codificare il movimento degli stimoli presenti nella scena**. Non si tratta solo di riconoscere oggetti (occhiali, bicchieri, forbici ecc.), ma, per una serie di azioni e di scopi, è fondamentale poter codificare **i parametri di movimento degli oggetti**: la **direzione** (che, a ben guardare, nella realtà è un movimento nello spazio tridimensionale, anche se in questi studi si presentano stimoli che si muovono su due dimensioni) e la **velocità** del movimento. È evidente che in molte condizioni, prima (e più ancora!) della natura dell'oggetto, è fondamentale capire la **dinamica**, le **proprietà del movimento di un oggetto**. Se ci lanciano un mazzo di chiavi, dobbiamo calcolare bene, ancor prima di capire che sono chiavi, la traiettoria e la velocità per afferrarle al volo senza che ci finiscano in un occhio.

Quindi la **capacità di codificare il movimento degli oggetti nello spazio tridimensionale è una capacità cardine del sistema visivo**, da cui dipende, in buona misura, la capacità poi di interagire con atti motori sull'ambiente e sugli oggetti dell'ambiente (esempi: afferrare oggetti che si muovono, intercettare traiettorie di oggetti, interagire attraverso la gestualità con altre persone ecc.). In alcune specie animali si provocano risposte neuronali selettive per la direzione già a livello retinico (cioè di cellule ganglionari retiniche), ma, allo stato di conoscenze attuali, nell'uomo questo non accade, cioè non si trova questa proprietà né a livello retinico, né a livello del corpo genicolato laterale, ma compare per la prima volta a livello della corteccia, come compare la selettività per l'orientamento.

In questa figura si nota anche un dettaglio, che può sembrare un po' fuori luogo: "Layer IVB". Questo tipo di neuroni, studiato in due modi opposti, con lo stimolo che si muove da sinistra a destra e viceversa, si trova prevalentemente a livello dello strato 4B e, come è già stato visto, a questo strato giungono indirettamente le **afferenze magnocellulari**. Perciò **si ritiene che la genesi della proprietà di selettività per la direzione del movimento sia il frutto dell'elaborazione di segnali di tipo magnocellulare**.

SULLA SELETTIVITA' DI DIREZIONE DELLE CELLULE IPERCOMPLESSE

*(Stesso link sopraindicato! **Altro spezzone**… NdR)*

http://www.youtube.com/watch?v=8ZfO_awWGpc

da 11:10 a 13:50

Codificare un **movimento nello spazio di un oggetto** significa codificare la **direzione** e la **velocità**. In questo caso non viene fatto nessun test specifico della velocità; in modo più quantitativo com'è

che si caratterizza il movimento di uno stimolo? Si fa in modo che lo stimolo (sotto il controllo di un computer, non a mano!) attraversi il campo recettivo in tutte le direzioni possibili finché si evince che una certa direzione è la migliore. Ovviamente si osserva anche che le direzioni simili non sono altrettanto efficaci e generano una risposta più contenuta: si viene a creare un **profilo gaussiano di risposta**, a campana. Una volta individuata la direzione ottimale, si porta la velocità dello stimolo a 1°/sec, a 5°/sec a 10°/sec, a 20°/sec, a 40°/sec, a 80°/sec (una progressione logaritmica) e si va a cogliere qual è la velocità che "gli piace di più". E anche in questo caso si estrapola una curva a campana, cioè si trova una **velocità ottimale**, e velocità più alte o più basse "non gli piacciono". **I neuroni di alcune regioni delle aree visive della corteccia cerebrale**, che vedremo più avanti, specificamente implicati nella codifica dei parametri di movimento, sono **selettivi** per la **direzione** e per la **velocità**.

Come si genera questa proprietà? Pensandoci è un po' strana, perché è una **proprietà storica**. Se a un certo punto lo stimolo si trova al centro del campo recettivo e ha l'orientamento giusto, dovrebbe "piacere" al neurone; se considero l'istante (un ipotetico tempo 0) non c'è nessuna differenza tra un movimento in una direzione o nell'altra, perché sia l'uno che l'altro, se li considero come istanti separati, corrispondono completamente. Quando lo stimolo si trova in una posizione, il neurone è attivo se prima si è trovato *(nel caso del filmato NdR)* un po' più in alto a destra, ma non se prima si trovava un po' in basso a sinistra. È un effetto di sequenzialità, di natura storica. **È la storia dei punti attraversati che fa sì che un neurone risponda o meno quando uno stimolo si trova in un determinato punto.**

Come si spiega tutto ciò? *(Uno studente ipotizza che il circuito possieda delle connessioni orizzontali, mediate da degli interneuroni, che rispettivamente facilitano e inibiscono la codifica dello stimolo nelle due direzioni di movimento dello stimolo)*. Questa teoria assomiglia molto, nella sostanza, a una delle teorie che ha dominato per anni il settore, cioè che questo campo recettivo ha una sorta di **polarizzazione eccitazione-inibizione**. Si immagini che lo stimolo, in qualunque punto si trovi, evochi un'attività (al neurone in esame) di tipo eccitatorio, ma allo stesso tempo evochi anche una certa dose di input inibitorio (e questo accade di norma in tutti i neuroni, a cui arrivano sempre impulsi eccitatori e inibitori). Questo neurone **nella fase d'ingresso dello stimolo** nel campo recettivo è sottoposto a una **prevalenza di input eccitatorio** e solo dopo, **verso l'uscita** dal campo recettivo, è sottoposto a una **prevalenza di input inibitorio**. Viceversa, se la traiettoria dello stimolo è opposta, per prima incontrerà una porzione del campo recettivo che corrisponde alla **prevalenza di input inibitorio** e che in un certo senso scherma, blocca e condiziona il neurone in modo che, anche quando in seguito si raggiunga una porzione da cui deriva prevalentemente un input eccitatorio, **la risposta sia soffocata**. Pertanto si osserva un'asimmetria. Il campo recettivo lo intendiamo come polarizzato: da un lato prevale l'eccitazione e dall'altro l'inibizione. Quindi, se l'ingresso nel campo recettivo da parte dello stimolo inizia con la porzione a prevalente eccitazione, il neurone sarà attivato, se invece avviene il contrario, non sarà attivato. Tutto questo è nascosto nei circuiti, nell'architettura sinaptica di questo neurone; l'unica cosa che si vede è quanto osservato nell'esperimento. Si definisce **codifica della direzione**, il neurone è **selettivo** e il campo recettivo **polarizzato**. Certo, indicando anche gli interneuroni, lo studente ha fatto già un passo avanti verso un'implementazione specifica, ma l'idea è questa: **un gioco di eccitazione e inibizione di natura asimmetrica**. Tralasciamo la descrizione dettagliata della struttura di questi input, l'importante è la sostanza.

Ricordiamoci che gli effetti sinaptici eccitatori o inibitori su un qualsiasi neurone richiedono un certo tempo per verificarsi; sicuramente dipende dalla struttura cerebrale in esame, ma se un neurone attivato, con una frequenza di scarica di 100 Hz, viene sottoposto a un input inibitorio, impiega anche fino a 200 o 300 ms prima di arrivare a 0 Hz. Se dunque si ipotizza tale struttura asimmetrica col campo recettivo polarizzato e lo stimolo entra dal lato prevalentemente eccitatorio,

quando arriva all’inibizione è troppo tardi: può solo contribuire a troncare questa scarica che altrimenti potrebbe continuare nel tempo, ma il neurone ha già scaricato. (Bisogna parlare di **prevalenza eccitatoria o inibitoria** perché è una regola generale! Accade molto spesso che uno stimolo generi sia eccitazioni che inibizioni, con una prevalenza delle une o delle altre, e non un effetto puro dell’uno o dell’altro tipo. È molto frequente, soprattutto quando si arriva al livello di elaborazione corticale, dove il neurone è sottoposto a un *[incomprensibile]* di input sinaptici).

Ma negli ultimi anni ha assunto peso un’altra idea. È un’idea che non si basa sull’inibizione. Ci vuole fantasia, ma dato che questa condizione si osserva nel sistema nervoso numerose volte, allora la si può contemplare e trovare del tutto plausibile per spiegare questa proprietà neuronale. Questo neurone ha un campo recettivo che si estende nello spazio per una data misura e in qualche modo, non si sa esattamente quali sinapsi ci sono in mezzo, questo (campo) deriva da una convergenza di una serie di punti e se vogliamo tutto inizia già a livello dei fotorecettori; è chiaro che **un campo recettivo è la risultante di un buon grado di convergenza**. Quindi questo neurone, attraverso vie e collegamenti sinaptici, riceve un input che corrisponde a una certa porzione di retina. All’interno di questa porzione però mostra la peculiarità di essere attivato se lo stimolo si muove in un certo modo, ma non se si muove in direzione opposta. C’è un altro possibile schema, un’altra architettura funzionale che può generare questa proprietà senza fare uso dell’inibizione. Immaginiamo che il campo recettivo derivi dalla convergenza di input che corrispondono a porzioni più piccole. Ipotizziamo anche che questi neuroni, più di altri, siano un po’ “pigri”, cioè che abbiano esigenze particolari per attivarsi, e che vogliano numerosi input sinaptici attivi simultaneamente, cioè che **richiedano tanti EPSP simultanei**, per smuoversi dalla “pigrizia” e attivarsi. Spesso i neuroni, anche a livello della corteccia, ricevono input eccitatori che determinano un piccolo cambiamento nel potenziale di membrana che si dissipa rapidamente, non scaricano niente e quindi l’input va a morire. Bisogna che si sommino un po’ di input, e si sommano molto meglio se sono simultanei, altrimenti quando arriva uno, l’effetto di quello precedente è già decaduto (qui dovrebbe aprirsi un collegamento logico con la **sincronizzazione**: quando più neuroni, che proiettano alla medesima struttura bersaglio, scaricano in modo sincrono, hanno un’efficacia molto maggiore perché aumentano la possibilità di sommazione spaziale efficace, perché se due EPSP sono anche sincroni, si sommano in modo ottimale e producono effetto sommato; se invece sono asincroni, non si sommano). Poniamo dunque che **questi neuroni richiedano un alto grado di sommazione tra gli input** (corrispondenti alle diverse parti del campo recettivo); ipotizziamo che questa condizione venga soddisfatta molto di più quando lo stimolo si muove in una direzione rispetto a quando si muove nella direzione contraria. Se si muove in una direzione, fioriscono le opportunità di sincronizzazione degli input eccitatori, se si muove in direzione opposta, questa opportunità svanisce del tutto. Se lo stimolo entra da una parte colpisce simultaneamente tutti i punti su cui giace la barretta luminosa e quelli saranno attivati simultaneamente, ma saranno attivati simultaneamente anche quando la barretta entra dal lato opposto; ma non sono questi punti, sono quelli a tempi diversi. L’unico modo per avere una condizione di massimo grado di input simultaneo partendo da stimoli non simultanei evocati in sequenza è che l’input eccitatorio arrivi al neurone attraverso strade di lunghezza diversa, cioè che si realizzino **linee di diverso ritardo**. Lo stimolo entra nel campo recettivo e si attiverà tutta una cascata di eventi, dalla retina fino a questo punto, che impiega un certo tempo per completarsi; l’istante successivo lo stimolo sarà passato oltre e si attiverà un’altra cascata, sempre dalla retina a qui: immaginiamo che questa seconda via impieghi un pochino meno della precedente. Se si ipotizza una progressione ordinata di linee di ritardo, da massime a minime, anche se lo stimolo colpisce in modo sequenziale punti diversi del campo recettivo, in termini di input sinaptico al neurone si realizza una condizione di simultaneità quasi, se non del tutto, perfetta; basta ipotizzare che ci sia **un gradiente di linee di ritardo relativamente alle posizioni del campo recettivo**. Le più lente sono quelle al margine, che vengono stimolate per prime, secondo la direzione giusta, e le più rapide sono quelle opposte. Se muovo lo stimolo dal lato opposto, dato che lo stimolo attraversa per prime quelle parti del campo

recettivo capaci di veicolare eccitazione al neurone in modo più rapido, non solo non si genera simultaneità, ma aumento in modo paradossale **la de-sincronizzazione degli input**: li separo nel tempo ancor più di quanto non siano di per sé. Immaginiamo che si voglia buttar giù una porta e una persona sola non ce la fa, ci vogliono tre persone che devono arrivare assieme alla porta e darle una spinta; le tre persone corrono a velocità diverse, ma devono partire dalla stessa distanza, chi faccio partire per prima? Quella che corre più piano, poi quella più veloce e infine quella più veloce ancora: arriveranno assieme. La stessa cosa avviene a questo livello: la selettività per la direzione di movimento dipenderebbe dal fatto che all'interno del campo recettivo, se lo immaginiamo costituito da sottozone, c'è un gradiente in termini di linee d'entrata, cosicché, quando lo stimolo le attraversa in un determinato ordine, queste diverse linee di ritardo compensano il diverso ordine di attivazione e si genera una quasi-simultaneità si effetto sinaptico eccitatorio. Al contrario, quando lo stimolo le percorre secondo l'ordine opposto, questi input eccitatori sono fortemente separati nel tempo. E in questo modo, senza bisogno di far riferimento a fenomeni inibitori si può generare questa proprietà. Da notare che con una soluzione molto semplice si può creare una struttura con una proprietà che può sembrare a prima vista molto fantasmagorica; la selettività del movimento è una proprietà che risente della storia dello stimolo. Questa, che è la spiegazione oggi più accreditata, non fa uso di inibizione. Il fatto che tutto il ragionamento che vi ho appena fatto, sull'ordine in cui lo stimolo percorre il campo recettivo, è una sequenzialità temporale, che deve essere compensata da linee di ritardo via via diverse, in modo opposto, ma tutto questo non è indifferente alla velocità con cui questo stimolo passa; quindi si spiega anche la dipendenza dalla velocità dello stimolo.

Questo tipo di meccanismo di linee di ritardo si incontra tante volte nel sistema nervoso; ad esempio ha un ruolo incredibile e fantastico nell'ambito del **sistema uditivo.**

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 19/3/2013 (1)

SBOBINA FISIOLOGIA II 19/03/2013

Prof. L. Chelazzi

Sbobinatore: Sean Ekinde

Revisore: Gaetano Paolino

ELABORAZIONE DEI SEGNALI CROMATICI

Avete domande?

DOMANDA STUDENTE: Le varie proprietà delle cellule ipercomplesse possono essere presenti nella stessa cellula o sono popolazioni diverse?

RISPOSTA: Tendenzialmente no, sono proprietà espresse da cellule diverse. Questo però non è un principio generale: spesso una cellula è descrivibile sulla base di più proprietà; ma in genere ogni esperimento indaga un solo quesito, quindi si perde di vista il problema nella sua interezza. Sarebbe difficile ideare un esperimento in grado di rispondere a domande di questo tipo: per avere un dato attendibile dal punto di vista statistico ogni singola condizione sperimentale andrebbe ripetuta almeno una decina di volte, quindi diverrebbe un esperimento mastodontico da eseguire su un singolo neurone.

DOMANDA: A cosa sono dovute le linee di ritardo?

RISPOSTA: Non so ad oggi cosa pensino gli esperti in linea teorica o sperimentale. Le possibilità sono varie, e non si escludono vicendevolmente: una è la <u>posizione delle sinapsi dei diversi input sull'albero dentritico</u>, che possono essere più o meno vicine al cono di emergenza. Però, in questo modo si possono spiegare <u>solo piccoli ritardi</u>, non grandi cose.

Se uno ipotizza anche afferenze talamiche, si possono considerare assoni con spessori diversi che conducono a velocità diverse; secondo me nessuna di queste ipotesi è però plausibile. Io credo che, considerando un neurone X che misuro nella corteccia visiva primaria, solo in alcuni casi, cioè se mi trovo negli strati di input, esso riceve impulsi direttamente dal talamo; gli altri ricevono l'impulso da <u>circuiti ricorrenti</u> all'interno del modulo colonnare, ma anche da colonne accanto con <u>collegamenti orizzontali</u>. Possiamo immaginare che il campo selettivo di un neurone che codifica per il movimento riceva input non tanto dal talamo, quanto da circuiti locali, incluse colonne vicine. Io posso ipotizzare che la ragione principale di questi ritardi siano catene sinaptiche più o meno lunghe: cioè, che il segnale relativo ad una parte del campo recettivo arrivi quasi direttamente a questi neuroni, e che altre parti vi arrivino passando da 3 o 4 sinapsi (quindi con elementi intercalati). Ricordiamoci anche che il modulo colonnare è un circuito virtuale (non vedo le pareti) che corre perpendicolarmente (non si sente Ndr*) vari elementi cellulari di elaborazione del segnale. In relazione ad un singolo punto dello spazio in realtà ne ho tanti di questi modulini (non sono sicuro di aver capito bene questa parola Ndr*): tanti quanti sono gli orientamenti possibili, altrimenti in un punto vedrei solo un orientamento. Esaurito tutto quello che mi serve relativamente ad un punto (non è una colonna ma un'insieme di colonne, si chiama ipercolonna), mi sposto nella mappa corticale, in questa regione di corteccia, nell'ipercolonna relativa ad un punto attivo nello spazio esterno. Queste ipercolonne, questi spazi, non sono come le piastrelle di un bagno, perfettamente confinanti una all'altra: sono invece parzialmente sovrapposte, è un continum. Questo ve lo dico perchè è del tutto plausibile che un neurone con un campo recettivo non piccolissimo (selettivo per la direzione del movimento) riceva input anche da colonne/ipercolonne vicine, che hanno come centro di gravità spaziale una posizione un po' diversa da quella della colonna a cui appartiene questo dato neurone. Considerato tutto ciò, non è così strano immaginare <u>linee di ritardo date da ritrasmissioni tra elementi colonnari vicini.</u> In questo caso, si può pensare a ritardi di svariati millisecondi.

DOMANDA: Se io presento uno stimolo singolo fermo (intende senza muoverlo Ndr*) al centro di un campo recettivo di queste cellule (neuroni selettivi per il movimento Ndr*) che risposta ho?

RISPOSTA: Secondo me alla comparsa ci sarebbe sempre una scarica transitoria, ma morirebbe subito, forse 3 o 4 potenziale d'azione.

DOMANDA: Cos'è l'ipercolonna? Un insieme di colonne?

RISPOSTA: Si definisce ipercolonna quel **"parallelepipedo" di sostanza grigia che si ritiene contenere tutti gli elementi colonnari necessari per codificare tutte le possibili proprietà (attributi visivi) relative ad un punto nello spazio**. Un punto è definito come il campo recettivo aggregato di tutti i neuroni all'interno di quella colonna, quindi in realtà non è un punto, è una piccola regione (del campo visivo Ndr*). In realtà non si possono definere esattamente i bordi dell'ipercolonna: è un'astrazione, che ha però attinenza anatomica. Se io mi sposto nell'ipercolonna accanto troverò la stessa cosa: tutta la circuiteria neuronale necessaria e sufficiente per codificare una qualsiasi proprietà (di movimento, di orientamento, di colore, ecc...) relativamente ad un punto dello spazio. Quale punto? Come prima non è un punto, ma una piccola regione definibile come il campo recettivo aggregato di tutti i neuroni in quell'ipercolonna. Che relazione c'è tra questi due campi recettivi aggregati? Beh, immaginate due cerchi almeno per metà sovrapposti: è una specie di "piastrellatura", ma con overlap, sovrapposizioni.

CLASSIFICAZIONE NEURONI NEGLI STRATI DELLA CORTECCIA VISIVA

(SLIDE GIALLA) Richiamo la vostra attenzione su questa slide. Questi sono gli strati 1,2 e 3, che spesso si aggregano come un tutt'uno; lo strato 4 con tutte le sue sottoripartizioni; il 5 ed il 6.

Se uno osserva la tipologia di neuroni, vede come si trovano distribuiti: nello **strato 4** si incontrano cellule (center surround) con campo recettivo circolare, ed anche cellule semplici; nei piani alti e bassi (**sopra granulare** e **sotto granulare**) si incontrano prevalentemente cellule complesse e ipercomplesse. Questa classificazione dei diversi tipi cellulari ha un sapore antiquato, anche perchè è legata principalmente ai segmenti ed al loro orientamento e lunghezza. Gli altri neuroni selettivi (direzionali, stereopsi, colore) rappresentano tutti sviluppi più recenti ,che esulano da questa vecchia classificazione basata su campi recettivi circolari, selettivi per l'orientamento (distinti in semplici, complessi e ipercomplessi) senza considerare appunto gli altri tipi cellulari (anche i neuroni selettivi direzionali sono un altro tipo cellulare). Come dice questa diapositiva le incontriamo (cellule direzionali, NdR*) senz'altro nello strato 4b, però qualche cellula direzionale si trova sicuramente anche negli strati sopra e sotto. Lo so per certo, anche se non so se sia nota la percentuale precisa di queste cellule. Discorso a parte sono le cellule selettive per il colore e per la stereopsi (cioè per l'interazione binoculare).

VISIONE DEI COLORI

La visione dei colori inizia grazie all'esistenza di **3 famiglie distinte di coni** con sensibilità spettrale diversa. Questi 3 diversi tipi di coni formano un "mosaico". Da un lato si dice che non è possibile vedere il colore se non confrontando l'attività di coni diversi; però i coni non coincidono spazialmente: sono disposti a mosaico. Quindi, per un singolo punto nello spazio c'è un singolo cono: infatti è stato appurato che non distinguiamo bene i colori di punti piccoli. Riesco a distinguere la minore o maggiore luminosità di un punto, ma non il colore: non esiste un meccanismo che permetta di confrontare l'attività di coni per un medesimo punto nello spazio, lo si può fare solo per aree più estese.

(SLIDE) Anche il bastoncello ha una curva di sensibilità spettrale (e non meno selettiva di quella dei coni), ma non è implicato nella visione dei colori perchè il suo segnale non è confrontato con quello proveniente da bastoncelli con sensibilità spettrale diversa, mentre i coni possiedono questa circuiteria. La sensibilità generale dei bastoncelli è assai maggiore, i bastoncelli ed i coni operano in regimi di luminosità molto diversi (non operano nello stesso regime se non in condizioni di confine) Essi ci permettono di vedere qualcosa al buio, ma non di distinguerne i colori. I colori non si vedono, si vede solo la luce.

(SLIDE curve di sensibilità spettrale: ecco come si presenta il mosaico in un individuo umano)

E' una tecnica che permette di visualizzare la disposizione a mosaico dei coni nell'uomo. In questa immagine di fovea i bastoncelli sono pochi; prevalgono i coni rossi e verde (in questo caso soprattutto rossi), pochi sono i coni blu. Qualche anno fa uno studioso di grande prestigio (lo stesso del filmino) ha dimostrato con un esperimento che al centro della fovea non ci sono i coni blu. I soggetti non percepivano piccoli stimoli blu (non così piccoli da impedire la distinzione del colore per il discorso di prima) indirizzati al centro della fovea. Quindi, non solo vi sono pochi coni blu nella porzione centrale retinica dominata dai coni, ma mancano completamente al centro della fovea.

Dunque, la percezione dei colori è possibile con meccanismo tricromatico che mette a confronto segnali diversi.

(SLIDE FIORI) Ecco come appare alterata la visione in due diverse forme di daltonismo (protoanopia, deuteranopia). In entrambi casi funzionano solo due dei tre coni, a causa di una mutazione della rodopsina. La visione dei colori non è del tutto azzerata (lo sarebbe se funzionasse un solo tipo di cono).

COLORAZIONE PER CITOCROMO OSSIDASI, BLOB e INTERBLOB

Stiamo parlando dell'organizzazione anatomofunzionale della corteccia visiva primaria e, strada facendo, anche dei diversi tipi di neuroni che incontriamo.

(SLIDE area 17) Questa è un'immagine della corteccia visiva primaria ,o corteccia striata, o area 17, o area v1 (e un pezzo di quella secondaria o area 18 o area v2) escissa dall'emisfero cerebrale di una scimmia. Questo tessuto ci appare macchiettato, disomogeneo in colorazione. Questa disomogeneità venne ottenuta quando fu introdotta una metodica di colorazione che rivela la concentrazione di citocromo ossidasi; le regioni più scure hanno un contenuto maggiore di citocromo ossidasi rispetto alle parti intercalate più chiare. Questo pattern esiste fino ad un certo punto, poi c'è un bordo: il confine tra l'area 17 e l'area 18. Questo vi dice che l'enzima citocromo ossidasi ha una diversa distribuzione nell'area v1 rispetto alla v2. Nella v1 abbiamo queste micro zone; nella v2, come vedremo, abbiamo delle "macro-zone" a bande. Restiamo alla v1: cosa sono queste macchioline? Qui le vediamo dall'alto, ma tridimensionalmente corrispondono a dei "cilidretti": si chiamano **blob**, sono rigonfi a "botticella" e attraversano solo gli strati 2 e 3 (SLIDE).

All'interno dei blob si incontrano prevalentemente (secondo alcuni esclusivamente) neuroni con le seguenti caratteristiche:

1. Spesso **monoculari** (questi normalmente si trovano nello strato di input; sopra e sotto di solito sono binoculari. Quindi, perchè nel blob sono spesso monoculari anzichè binoculari?).
2. Spesso dotati di **campi recettivi a simmetria circolare** (quindi non orientati): non sono selettivi per l'orientamento; non sono direzionali; sono selettivi per il colore. Si ritiene che all'interno della corteccia v1 questi rappresentino il compartimento anatomofunzionale deputato all'elaborazione di segnali cromatici. A questo livello giungono direttamente afferenze coniocellulari e, perlopiù indirettamente (attraverso lo strato 4), ma in minima parte anche direttamente, afferenze parvocellulari.

Le zone **interblob** sono porzioni sopragranulari dominate da cellule semplici, ma sopratutto complesse e ipercomplesse: quindi, prevalentemente neuroni binoculari selettivi per l'orientamento. Da questi strati sopragranulari (interblob Ndr*) grazie alle cellule piramidali si originano proiezioni cotico-corticali. La regione blob rappresenta il compartimento specializzato nell'elaborazione di segnali cromatici; la parte interblob è invece deputata all'analisi di informazioni relative all'orientamento, quindi alla "protoforma" degli stimoli degli oggetti.

Devo fare una postilla a questo: il movimento dov'è? Nè nei blob nè negli interblob: perlopiù, il movimento lo riscontriamo a livello dello strato 4b, perchè questo, dal punto di vista dei segnali di movimento, agisce alla stregua degli strati 2 e 3 per quel che riguarda orientamento e colore. E' da qui che si originano proiezioni cortico-corticali. Devo fare un'ulteriore precisazione: colore= blob, orientamento = interblob; con "orientamento" intendo segmenti orientati con cui costruisco la codifica della forme.

ELABORAZIONE SEGNALI CROMATICI

L'elaborazione di segnali cromatici serve a 2 cose assai diverse tra loro:

1. Per valutare la cromaticità delle superfici, senza considerarne la forma.
2. Come indizio che definisce le forme (io posso individuare un bordo grazie alla diversa colorazione dei 2 oggetti confinanti). Quindi, posso vedere forme grazie ai colori.

Queste 2 funzioni sono entrambe di natura cromatica, ma differiscono in maniera radicale. La prima indaga i meccanismi visivi per la codifica delle "material properties": cioè, il sistema visivo codifica la natura delle superfici (liscia, non liscia, specchiante, rugosa, rossa, verde, gialla, ecc..), quindi, tutte le caratteristiche delle superfici necessarie a capire qualcosa della materia (ad esempio mela marrone = marcia, superficie acqua increspata = c'è corrente, ecc..). Per quanto riguarda il colore (che è una delle proprietà di superficie come rugosità ecc..), o meglio, l'elaborazione cromatica finalizzata all'analisi delle superfici (quindi dell'informazione cromatica in sè), di questo se ne occupa il blob. Gli interblob utilizzano l'informazione cromatica come mezzo (non fine) per codificare i bordi inclinati (quindi colore al servizio della forma). Quindi, sarebbe sbagliato dire che a livello degli interblob non giungono segnali di natura cromatica.

SELETTIVITA' PER I COLORI

In che modo i neuroni all'interno dei blob sono selettivi per i colori? Ci sono due fondamentali tipologie di selettività per i colori:

(SLIDE la doppia opponenza cromatica)

Una di queste è mostrata qui in alto: in questa slide, la cellula sensibile alla luce rossa risponde bene se stimolata al centro (r+), mentre lo stesso stimolo diretto in periferia la inibisce (r-). Spesso però la periferia varia: talvolta può assumere le caratteristiche di r-; talvolta può essere g-; e talvolta, nonostante il centro sia cromaticamente selettivo, la periferia può risultare indifferente per la cromaticità. Ovviamente, questo vale anche per le cellule a centro g+ (green) e a centro blu+. Abbiamo poi cellule a doppia opponenza cromatica (che si ritrovano la prima volta a a livello dei blob): queste cellule al centro sono attivate dal rosso e inibite dal verde; in periferia sono attivate dal verde e inibite dal rosso. Sono dunque attivate da uno stimolo rosso su sfondo verde. Quindi, sono cellule fatte apposta per rilevare un contrasto di pura cromaticità. Queste cellule vengono considerate la piena realizzazione di un meccanismo di contrasto (al pari di quello delle cellule a centro on e centro off: punto luminoso su sfondo nero o viceversa). Qui il colore è visto proprio in termini di contrasto cromatico con il suo opposto, cioè rosso rispetto a verde e verde rispetto a rosso (punto rosso su sfondo verde o viceversa). A questo però si aggiunge (ed è qui che si realizza la quadricromaticità per la prima volta) un'ulteriore coppia di opponenza cromatica: non più solo

rosso/verde e verde/rosso ma anche giallo/blu e blu/giallo, quindi 4 tipi cellulari a doppia opponenza cromatica (tutte le combinazioni *Ndr)

Questo configura un ventaglio ben preciso di sistemi di opponenza cromatica: i 3 sistemi di opponenza cromatica.

(SLIDE i 3 sistemi di opponenza cromatica)

a ben vedere, in realtà codificano 5 sistemi di opponenza cromatica: uno, a sè stante, è un'opponenza acromatica (bianco/nero considerati alla stregua di colori minimamente/massivamente saturi). Questo meccanismo origina, a livello di input retinici, sia dal contributo dei bastoncelli sia dal contributo miscelato dei coni per il rosso e per il verde (quindi si possono usare anche i coni: basta miscelare il loro input). Passiamo ai veri e propri sistemi di opponenza cromatica, rosso/verde e giallo/blu: nel caso del rosso/verde i segnali vengono contrapposti, e l'operazione eseguita dai circuiti nervosi è una sottrazione (cioè i segnali per il rosso e per il verde vengono messi in opposizione tra loro); nel caso dell'opponenza giallo/blu, questa si realizza grazie alla sottrazione dei segnali provenienti dai coni blu rispetto alla somma dei segnali dei coni rossi e verdi (che assieme costituiscono in giallo).

FUNZIONE DI RIFLETTANZA

(SLIDE fiori, pelle umana)

Una delle funzioni della visione cromatica è quella di cogliere informazioni sulle superfici. Questo pone un problema in termini di invarianza perchè, se io sto guardando una superficie, il pattern di luce (in termini di composizione spettrale) che viene riflesso da quella superficie dipende da due cose:

1. Caratteristiche di pigmentazione di quella superficie.
2. Composizione spettrale della luce che la illumina.

La superficie avrà le sue caratteristiche di riflettanza, ma ovviamente non può riflettere ciò che non c'è nella luce incidente. Quello che cerca di fare il sistema visivo è estrarre più informazioni possibile sulle caratteristiche di superficie scontando l'effetto dell'illuminazione (poichè quello che interessa è ottenere informazioni sull'oggetto: ad esempio, mela marcia o no). Questo implica appunto un problema di generalizzazione, o costanza percettiva, o invarianza cromatica: cioè, che io devo riuscire a cogliere qualcosa relativamente a quella superficie.

Questo qualcosa è la funzione di riflettanza. Nella slide viene mostrata questa funzione di riflettanza (curva) per quattro tipi di fiori, due tipi di pelle umana e per una vernice. Queste funzioni più o meno complesse sono definite dalla (il prof dice "definite da più variabili" ma nomina solo la lunghezza d'onda Ndr*) lunghezza d'onda nello spettro del visibile.

Questa è la riflettanza; capendo cosa si intende per asse y, si capisce anche cosa si intende con funzione di riflettanza: ciascuna di queste curve è la funzione di riflettanza di quel particolare fiore, pelle umana o vernice.

La Riflettanza si definisce come la quantità percentuale di luce incidente che viene riflessa da una data superficie per ciascuna lunghezza d'onda. Quindi, essa è per sua stessa natura una variabile che "normalizza" le caratteristiche della luce incidente.

(Ora il prof analizza la curva di un fiore per esplicitare il concetto di riflettanza appena spiegato Ndr*)

Data una certa quantità di luce, per lunghezza d'onda 400 nm questa superficie riflette il 20% della luce incidente; quindi, questo pigmento per questa data lunghezza d'onda assorbe l'80% (la restante parte). Andando verso lunghezze d'onda di 500 nm, la parte riflessa è ancora minore; invece, passando a 600nm e oltre (ricordo che la percentuale di luce riflessa/assorbita vale per qualunque luce) questa superficie riflette il 60%, quindi assorbe meno.

In sostanza, il fiore riflette gran parte della luce incidente a lunghezze d'onda di 550-600 nm o superiori, mentre nell'intervallo 400-550 nm ne riflette assai meno. Quindi, si tratta di un fiore rosso. Per essere viola (ipotesi posta da studente alla domanda del prof, NDR*) la funzione di riflettanza dovrebbe avere due picchi come in figura (uno corrispondente al rosso, uno al blu). Per essere gialla, dovrebbe riflettere bene sia nella zona del rosso sia del verde come in figura.

Qualsiasi tipo di illuminazione io utilizzi, questa funzione rimarrà del tutto immutata: è una proprietà della superficie, dei pigmenti. Essa non ha niente a che vedere con l'illuminazione, perchè non si tratta di quello che l'oggetto riflette in questo momento (questo sì che dipende dall'illuminazione).

Lo scopo della visione cromatica, in ultima analisi, è avvicinarsi il più possibile ad estrarre la funzione di riflettanza di una superficie.

Questa pelle umana ha una funzione quasi piatta e con valori molto bassi: ciò vuol dire che assorbe molte lunghezze d'onda. Non può che essere una superficie fortemente pigmentata (scura).

LE DUE FUNZIONI DELLA VISIONE CROMATICA

(SLIDE acromatopsia)

Quando analizziamo un'immagine come questa in alto vediamo in modo nitido, vediamo tutto bene; non ci appare però subito chiaro come si attui la visione delle forme, e quale sia il contributo della visione dei colori. Lo capiamo se trasformiamo l'immagine in due modi diversi:

1. Tolgo l'informazione cromatica (decoloriamo e lasciamo solo i gradienti di grigio, generando una versione acromatica): vediamo ancora in modo abbastanza nitido, ma non distinguiamo petali da foglie (perchè in questa pianta hanno forma simile). Quindi, la visione delle forme funziona bene anche senza distinzione cromatica.
2. Mantengo le cromaticità, ma equalizzo in termini di luminanza, generando una versione isoluminante: ovvero, un'immagine omogenea dal punto di vista dell'illuminazione, che varia da punto a punto solo in termini cromatici. C'è solo l'informazione cromatica: riesco perfettamente a distinguere la natura delle superfici (foglie, petali). Allo stesso tempo, pur in assenza di contrasti di luminanza, vedo bene anche le forme (più difficile tra le foglie). Questo dimostra il doppio ruolo della cromaticità: un ruolo di tipo diretto per la codifica di qualità relative alle superfici (**blob**); l'altro indiretto, che utilizza il contrasto tra superfici contigue per definire dei bordi, e quindi la forma corrispondente a questi (**interblob**).

Perchè ho scritto "acromatopsia"? Da un lato c'è la fisiologia della visione dei colori, dall'altro la patologia. Questa o è un'anomalia a livello recettoriale (varie forme di daltonismo), oppure è di origine corticale: acromatopsia, ovvero incapacità di discriminare il colore (pure in presenza di un apparato recettoriale funzionante) a seguito di una lesione corticale che interessa porzioni della corteccia visiva extrastriata (non striata perchè la cosa sarebbe più grave e generalizzata: emianopsia).

SBOBINA FISIOLOGIA II 19/03/2013

Prof. L. Chelazzi

Sbobinatore: Sean Ekinde

Revisore: Gaetano Paolino

ELABORAZIONE DEI SEGNALI CROMATICI

Avete domande?

DOMANDA STUDENTE: Le varie proprietà delle cellule ipercomplesse possono essere presenti nella stessa cellula o sono popolazioni diverse?

RISPOSTA: Tendenzialmente no, sono proprietà espresse da cellule diverse. Questo però non è un principio generale: spesso una cellula è descrivibile sulla base di più proprietà; ma in genere ogni esperimento indaga un solo quesito, quindi si perde di vista il problema nella sua interezza. Sarebbe difficile ideare un esperimento in grado di rispondere a domande di questo tipo: per avere un dato attendibile dal punto di vista statistico ogni singola condizione sperimentale andrebbe ripetuta almeno una decina di volte, quindi diverrebbe un esperimento mastodontico da eseguire su un singolo neurone.

DOMANDA: A cosa sono dovute le linee di ritardo?

RISPOSTA: Non so ad oggi cosa pensino gli esperti in linea teorica o sperimentale. Le possibilità sono varie, e non si escludono vicendevolmente: una è la posizione delle sinapsi dei diversi input sull'albero dentritico, che possono essere più o meno vicine al cono di emergenza. Però, in questo modo si possono spiegare solo piccoli ritardi, non grandi cose.

Se uno ipotizza anche afferenze talamiche, si possono considerare assoni con spessori diversi che conducono a velocità diverse; secondo me nessuna di queste ipotesi è però plausibile. Io credo che, considerando un neurone X che misuro nella corteccia visiva primaria, solo in alcuni casi, cioè se mi trovo negli strati di input, esso riceve impulsi direttamente dal talamo; gli altri ricevono l'impulso da circuiti ricorrenti all'interno del modulo colonnare, ma anche da colonne accanto con collegamenti orizzontali. Possiamo immaginare che il campo selettivo di un neurone che codifica per il movimento riceva input non tanto dal talamo, quanto da circuiti locali, incluse colonne vicine. Io posso ipotizzare che la ragione principale di questi ritardi siano catene sinaptiche più o meno lunghe: cioè, che il segnale relativo ad una parte del campo recettivo arrivi quasi direttamente a questi neuroni, e che altre parti vi arrivino passando da 3 o 4 sinapsi (quindi con elementi intercalati). Ricordiamoci anche che il modulo colonnare è un circuito virtuale (non vedo le pareti) che corre perpendicolarmente (non si sente Ndr*) vari elementi cellulari di elaborazione del segnale. In relazione ad un singolo punto dello spazio in realtà ne ho tanti di questi modulini (non sono sicuro di aver capito bene questa parola Ndr*): tanti quanti sono gli orientamenti possibili, altrimenti in un punto vedrei solo un orientamento. Esaurito tutto quello che mi serve relativamente ad un punto (non è una colonna ma un'insieme di colonne, si chiama ipercolonna), mi sposto nella mappa corticale, in questa regione di corteccia, nell'ipercolonna relativa ad un punto attivo nello spazio esterno. Queste ipercolonne, questi spazi, non sono come le piastrelle di un bagno, perfettamente confinanti una all'altra: sono invece parzialmente sovrapposte, è un continum. Questo ve lo dico perchè è del tutto plausibile che un neurone con un campo recettivo non piccolissimo (selettivo per la direzione del movimento) riceva input anche da colonne/ipercolonne vicine, che hanno come centro di gravità spaziale una posizione un po' diversa da quella della colonna a cui appartiene questo dato neurone. Considerato tutto ciò, non è così strano immaginare linee di ritardo date da ritrasmissioni tra elementi colonnari vicini. In questo caso, si può pensare a ritardi di svariati millisecondi.

DOMANDA: Se io presento uno stimolo singolo fermo (intende senza muoverlo Ndr*) al centro di un campo recettivo di queste cellule (neuroni selettivi per il movimento Ndr*) che risposta ho?

RISPOSTA: Secondo me alla comparsa ci sarebbe sempre una scarica transitoria, ma morirebbe subito, forse 3 o 4 potenziale d'azione.

DOMANDA: Cos'è l'ipercolonna? Un insieme di colonne?

RISPOSTA: Si definisce ipercolonna quel **"parallelepipedo" di sostanza grigia che si ritiene contenere tutti gli elementi colonnari necessari per codificare tutte le possibili proprietà (attributi visivi) relative ad un punto nello spazio**. Un punto è definito come il campo recettivo aggregato di tutti i neuroni all'interno di quella colonna, quindi in realtà non è un punto, è una piccola regione (del campo visivo Ndr*). In realtà non si possono definere esattamente i bordi dell'ipercolonna: è un'astrazione, che ha però attinenza anatomica. Se io mi sposto nell'ipercolonna accanto troverò la stessa cosa: tutta la circuiteria neuronale necessaria e sufficiente per codificare una qualsiasi proprietà (di movimento, di orientamento, di colore, ecc...) relativamente ad un punto dello spazio. Quale punto? Come prima non è un punto, ma una piccola regione definibile come il campo recettivo aggregato di tutti i neuroni in quell'ipercolonna. Che relazione c'è tra questi due campi recettivi aggregati? Beh, immaginate due cerchi almeno per metà sovrapposti: è una specie di "piastrellatura", ma con overlap, sovrapposizioni.

CLASSIFICAZIONE NEURONI NEGLI STRATI DELLA CORTECCIA VISIVA

(SLIDE GIALLA) Richiamo la vostra attenzione su questa slide. Questi sono gli strati 1,2 e 3, che spesso si aggregano come un tutt'uno; lo strato 4 con tutte le sue sottoripartizioni; il 5 ed il 6.

Se uno osserva la tipologia di neuroni, vede come si trovano distribuiti: nello **strato 4** si incontrano cellule (center surround) con campo recettivo circolare, ed anche cellule semplici; nei piani alti e bassi (**sopra granulare** e **sotto granulare**) si incontrano prevalentemente cellule complesse e ipercomplesse. Questa classificazione dei diversi tipi cellulari ha un sapore antiquato, anche perchè è legata principalmente ai segmenti ed al loro orientamento e lunghezza. Gli altri neuroni selettivi (direzionali, stereopsi, colore) rappresentano tutti sviluppi più recenti ,che esulano da questa vecchia classificazione basata su campi recettivi circolari, selettivi per l'orientamento (distinti in semplici, complessi e ipercomplessi) senza considerare appunto gli altri tipi cellulari (anche i neuroni selettivi direzionali sono un altro tipo cellulare). Come dice questa diapositiva le incontriamo (cellule direzionali, NdR*) senz'altro nello strato 4b, però qualche cellula direzionale si trova sicuramente anche negli strati sopra e sotto. Lo so per certo, anche se non so se sia nota la percentuale precisa di queste cellule. Discorso a parte sono le cellule selettive per il colore e per la stereopsi (cioè per l'interazione binoculare).

VISIONE DEI COLORI

La visione dei colori inizia grazie all'esistenza di **3 famiglie distinte di coni** con sensibilità spettrale diversa. Questi 3 diversi tipi di coni formano un "mosaico". Da un lato si dice che non è possibile vedere il colore se non confrontando l'attività di coni diversi; però i coni non coincidono spazialmente: sono disposti a mosaico. Quindi, per un singolo punto nello spazio c'è un singolo cono: infatti è stato appurato che non distinguiamo bene i colori di punti piccoli. Riesco a distinguere la minore o maggiore luminosità di un punto, ma non il colore: non esiste un meccanismo che permetta di confrontare l'attività di coni per un medesimo punto nello spazio, lo si può fare solo per aree più estese.

(SLIDE) Anche il bastoncello ha una curva di sensibilità spettrale (e non meno selettiva di quella dei coni), ma non è implicato nella visione dei colori perchè il suo segnale non è confrontato con quello proveniente da bastoncelli con sensibilità spettrale diversa, mentre i coni possiedono questa circuiteria. La sensibilità generale dei bastoncelli è assai maggiore, i bastoncelli ed i coni operano in regimi di luminosità molto diversi (non operano nello stesso regime se non in condizioni di confine) Essi ci permettono di vedere qualcosa al buio, ma non di distinguerne i colori. I colori non si vedono, si vede solo la luce.

(SLIDE curve di sensibilità spettrale: ecco come si presenta il mosaico in un individuo umano)

E' una tecnica che permette di visualizzare la disposizione a mosaico dei coni nell'uomo. In questa immagine di fovea i bastoncelli sono pochi; prevalgono i coni rossi e verde (in questo caso soprattutto rossi), pochi sono i coni blu. Qualche anno fa uno studioso di grande prestigio (lo stesso del filmino) ha dimostrato con un esperimento che al centro della fovea non ci sono i coni blu. I soggetti non percepivano piccoli stimoli blu (non così piccoli da impedire la distinzione del colore per il discorso di prima) indirizzati al centro della fovea. Quindi, non solo vi sono pochi coni blu nella porzione centrale retinica dominata dai coni, ma mancano completamente al centro della fovea.

Dunque, la percezione dei colori è possibile con meccanismo tricromatico che mette a confronto segnali diversi.

(SLIDE FIORI) Ecco come appare alterata la visione in due diverse forme di daltonismo (protoanopia, deuteranopia). In entrambi casi funzionano solo due dei tre coni, a causa di una mutazione della rodopsina. La visione dei colori non è del tutto azzerata (lo sarebbe se funzionasse un solo tipo di cono).

COLORAZIONE PER CITOCROMO OSSIDASI, BLOB e INTERBLOB

Stiamo parlando dell'organizzazione anatomofunzionale della corteccia visiva primaria e, strada facendo, anche dei diversi tipi di neuroni che incontriamo.

(SLIDE area 17) Questa è un'immagine della corteccia visiva primaria ,o corteccia striata, o area 17, o area v1 (e un pezzo di quella secondaria o area 18 o area v2) escissa dall'emisfero cerebrale di una scimmia. Questo tessuto ci appare macchiettato, disomogeneo in colorazione. Questa disomogeneità venne ottenuta quando fu introdotta una metodica di colorazione che rivela la concentrazione di citocromo ossidasi; le regioni più scure hanno un contenuto maggiore di citocromo ossidasi rispetto alle parti intercalate più chiare. Questo pattern esiste fino ad un certo punto, poi c'è un bordo: il confine tra l'area 17 e l'area 18. Questo vi dice che l'enzima citocromo ossidasi ha una diversa distribuzione nell'area v1 rispetto alla v2. Nella v1 abbiamo queste micro zone; nella v2, come vedremo, abbiamo delle "macro-zone" a bande. Restiamo alla v1: cosa sono queste macchioline? Qui le vediamo dall'alto, ma tridimensionalmente corrispondono a dei "cilidretti": si chiamano **blob**, sono rigonfi a "botticella" e attraversano solo gli strati 2 e 3 (SLIDE).

All'interno dei blob si incontrano prevalentemente (secondo alcuni esclusivamente) neuroni con le seguenti caratteristiche:

1. Spesso **monoculari** (questi normalmente si trovano nello strato di input; sopra e sotto di solito sono binoculari. Quindi, perchè nel blob sono spesso monoculari anzichè binoculari?).
2. Spesso dotati di **campi recettivi a simmetria circolare** (quindi non orientati): non sono selettivi per l'orientamento; non sono direzionali; sono selettivi per il colore. Si ritiene che all'interno della corteccia v1 questi rappresentino il compartimento anatomofunzionale deputato all'elaborazione di segnali cromatici. A questo livello giungono direttamente afferenze coniocellulari e, perlopiù indirettamente (attraverso lo strato 4), ma in minima parte anche direttamente, afferenze parvocellulari.

Le zone **interblob** sono porzioni sopragranulari dominate da cellule semplici, ma sopratutto complesse e ipercomplesse: quindi, prevalentemente neuroni binoculari selettivi per l'orientamento. Da questi strati sopragranulari (interblob Ndr*) grazie alle cellule piramidali si originano proiezioni cotico-corticali. La regione blob rappresenta il compartimento specializzato nell'elaborazione di segnali cromatici; la parte interblob è invece deputata all'analisi di informazioni relative all'orientamento, quindi alla "protoforma" degli stimoli degli oggetti.

Devo fare una postilla a questo: il movimento dov'è? Nè nei blob nè negli interblob: perlopiù, il movimento lo riscontriamo a livello dello strato 4b, perchè questo, dal punto di vista dei segnali di movimento, agisce alla stregua degli strati 2 e 3 per quel che riguarda orientamento e colore. E' da qui che si originano proiezioni cortico-corticali. Devo fare un'ulteriore precisazione: colore= blob, orientamento = interblob; con "orientamento" intendo segmenti orientati con cui costruisco la codifica della forme.

ELABORAZIONE SEGNALI CROMATICI

L'elaborazione di segnali cromatici serve a 2 cose assai diverse tra loro:

1. Per valutare la cromaticità delle superfici, senza considerarne la forma.
2. Come indizio che definisce le forme (io posso individuare un bordo grazie alla diversa colorazione dei 2 oggetti confinanti). Quindi, posso vedere forme grazie ai colori.

Queste 2 funzioni sono entrambe di natura cromatica, ma differiscono in maniera radicale. La prima indaga i meccanismi visivi per la codifica delle "material properties": cioè, il sistema visivo codifica la natura delle superfici (liscia, non liscia, specchiante, rugosa, rossa, verde, gialla, ecc..), quindi, tutte le caratteristiche delle superfici necessarie a capire qualcosa della materia (ad esempio mela marrone = marcia, superficie acqua increspata = c'è corrente, ecc..). Per quanto riguarda il colore (che è una delle proprietà di superficie come rugosità ecc..), o meglio, l'elaborazione cromatica finalizzata all'analisi delle superfici (quindi dell'informazione cromatica in sè), di questo se ne occupa il blob. Gli interblob utilizzano l'informazione cromatica come mezzo (non fine) per codificare i bordi inclinati (quindi colore al servizio della forma). Quindi, sarebbe sbagliato dire che a livello degli interblob non giungono segnali di natura cromatica.

SELETTIVITA' PER I COLORI

In che modo i neuroni all'interno dei blob sono selettivi per i colori? Ci sono due fondamentali tipologie di selettività per i colori:

(SLIDE la doppia opponenza cromatica)

Una di queste è mostrata qui in alto: in questa slide, la cellula sensibile alla luce rossa risponde bene se stimolata al centro (r+), mentre lo stesso stimolo diretto in periferia la inibisce (r-). Spesso però la periferia varia: talvolta può assumere le caratteristiche di r-; talvolta può essere g-; e talvolta, nonostante il centro sia cromaticamente selettivo, la periferia può risultare indifferente per la cromaticità. Ovviamente, questo vale anche per le cellule a centro g+ (green) e a centro blu+. Abbiamo poi cellule a doppia opponenza cromatica (che si ritrovano la prima volta a a livello dei blob): queste cellule al centro sono attivate dal rosso e inibite dal verde; in periferia sono attivate dal verde e inibite dal rosso. Sono dunque attivate da uno stimolo rosso su sfondo verde. Quindi, sono cellule fatte apposta per rilevare un contrasto di pura cromaticità. Queste cellule vengono considerate la piena realizzazione di un meccanismo di contrasto (al pari di quello delle cellule a centro on e centro off: punto luminoso su sfondo nero o viceversa). Qui il colore è visto proprio in termini di contrasto cromatico con il suo opposto, cioè rosso rispetto a verde e verde rispetto a rosso (punto rosso su sfondo verde o viceversa). A questo però si aggiunge (ed è qui che si realizza la

quadricromaticità per la prima volta) un'ulteriore coppia di opponenza cromatica: non più solo rosso/verde e verde/rosso ma anche giallo/blu e blu/giallo, quindi 4 tipi cellulari a doppia opponenza cromatica (tutte le combinazioni *Ndr)

Questo configura un ventaglio ben preciso di sistemi di opponenza cromatica: i 3 sistemi di opponenza cromatica.

(SLIDE i 3 sistemi di opponenza cromatica)

a ben vedere, in realtà codificano 5 sistemi di opponenza cromatica: uno, a sè stante, è un'opponenza acromatica (bianco/nero considerati alla stregua di colori minimamente/massivamente saturi). Questo meccanismo origina, a livello di input retinici, sia dal contributo dei bastoncelli sia dal contributo miscelato dei coni per il rosso e per il verde (quindi si possono usare anche i coni: basta miscelare il loro input). Passiamo ai veri e propri sistemi di opponenza cromatica, rosso/verde e giallo/blu: nel caso del rosso/verde i segnali vengono contrapposti, e l'operazione eseguita dai circuiti nervosi è una sottrazione (cioè i segnali per il rosso e per il verde vengono messi in opposizione tra loro); nel caso dell'opponenza giallo/blu, questa si realizza grazie alla sottrazione dei segnali provenienti dai coni blu rispetto alla somma dei segnali dei coni rossi e verdi (che assieme costituiscono in giallo).

FUNZIONE DI RIFLETTANZA

(SLIDE fiori, pelle umana)

Una delle funzioni della visione cromatica è quella di cogliere informazioni sulle superfici. Questo pone un problema in termini di invarianza perchè, se io sto guardando una superficie, il pattern di luce (in termini di composizione spettrale) che viene riflesso da quella superficie dipende da due cose:

1. Caratteristiche di pigmentazione di quella superficie.
2. Composizione spettrale della luce che la illumina.

La superficie avrà le sue caratteristiche di riflettanza, ma ovviamente non può riflettere ciò che non c'è nella luce incidente. Quello che cerca di fare il sistema visivo è estrarre più informazioni possibile sulle caratteristiche di superficie scontando l'effetto dell'illuminazione (poichè quello che interessa è ottenere informazioni sull'oggetto: ad esempio, mela marcia o no). Questo implica appunto un problema di generalizzazione, o costanza percettiva, o invarianza cromatica: cioè, che io devo riuscire a cogliere qualcosa relativamente a quella superficie.

Questo qualcosa è la funzione di riflettanza. Nella slide viene mostrata questa funzione di riflettanza (curva) per quattro tipi di fiori, due tipi di pelle umana e per una vernice. Queste funzioni più o meno complesse sono definite dalla (il prof dice "definite da più variabili" ma nomina solo la lunghezza d'onda Ndr*) lunghezza d'onda nello spettro del visibile.

Questa è la riflettanza; capendo cosa si intende per asse y, si capisce anche cosa si intende con funzione di riflettanza: ciascuna di queste curve è la funzione di riflettanza di quel particolare fiore, pelle umana o vernice.

La Riflettanza si definisce come la quantità percentuale di luce incidente che viene riflessa da una data superficie per ciascuna lunghezza d'onda. Quindi, essa è per sua stessa natura una variabile che "normalizza" le caratteristiche della luce incidente.

(Ora il prof analizza la curva di un fiore per esplicitare il concetto di riflettanza appena spiegato Ndr*)

Data una certa quantità di luce, per lunghezza d'onda 400 nm questa superficie riflette il 20% della luce incidente; quindi, questo pigmento per questa data lunghezza d'onda assorbe l'80% (la restante parte). Andando verso lunghezze d'onda di 500 nm, la parte riflessa è ancora minore; invece, passando a 600nm e oltre (ricordo che la percentuale di luce riflessa/assorbita vale per qualunque luce) questa superficie riflette il 60%, quindi assorbe meno.

In sostanza, il fiore riflette gran parte della luce incidente a lunghezze d'onda di 550-600 nm o superiori, mentre nell'intervallo 400-550 nm ne riflette assai meno. Quindi, si tratta di un fiore rosso. Per essere viola (ipotesi posta da studente alla domanda del prof, NDR*) la funzione di riflettanza dovrebbe avere due picchi come in figura (uno corrispondente al rosso, uno al blu). Per essere gialla, dovrebbe riflettere bene sia nella zona del rosso sia del verde come in figura.

Qualsiasi tipo di illuminazione io utilizzi, questa funzione rimarrà del tutto immutata: è una proprietà della superficie, dei pigmenti. Essa non ha niente a che vedere con l'illuminazione, perchè non si tratta di quello che l'oggetto riflette in questo momento (questo sì che dipende dall'illuminazione).

Lo scopo della visione cromatica, in ultima analisi, è avvicinarsi il più possibile ad estrarre la funzione di riflettanza di una superficie.

Questa pelle umana ha una funzione quasi piatta e con valori molto bassi: ciò vuol dire che assorbe molte lunghezze d'onda. Non può che essere una superficie fortemente pigmentata (scura).

LE DUE FUNZIONI DELLA VISIONE CROMATICA

(SLIDE acromatopsia)

Quando analizziamo un'immagine come questa in alto vediamo in modo nitido, vediamo tutto bene; non ci appare però subito chiaro come si attui la visione delle forme, e quale sia il contributo della visione dei colori. Lo capiamo se trasformiamo l'immagine in due modi diversi:

1. Tolgo l'informazione cromatica (decoloriamo e lasciamo solo i gradienti di grigio, generando una versione acromatica): vediamo ancora in modo abbastanza nitido, ma non distinguiamo petali da foglie (perchè in questa pianta hanno forma simile). Quindi, la visione delle forme funziona bene anche senza distinzione cromatica.
2. Mantengo le cromaticità, ma equalizzo in termini di luminanza, generando una versione isoluminante: ovvero, un'immagine omogenea dal punto di vista dell'illuminazione, che varia da punto a punto solo in termini cromatici. C'è solo l'informazione cromatica: riesco perfettamente a distinguere la natura delle superfici (foglie, petali). Allo stesso tempo, pur in assenza di contrasti di luminanza, vedo bene anche le forme (più difficile tra le foglie). Questo dimostra il doppio ruolo della cromaticità: un ruolo di tipo diretto per la codifica di qualità relative alle superfici (**blob**); l'altro indiretto, che utilizza il contrasto tra superfici contigue per definire dei bordi, e quindi la forma corrispondente a questi (**interblob**).

Perchè ho scritto "acromatopsia"? Da un lato c'è la fisiologia della visione dei colori, dall'altro la patologia. Questa o è un'anomalia a livello recettoriale (varie forme di daltonismo), oppure è di origine corticale: acromatopsia, ovvero incapacità di discriminare il colore (pure in presenza di un apparato recettoriale funzionante) a seguito di una lesione corticale che interessa porzioni della corteccia visiva extrastriata (non striata perchè la cosa sarebbe più grave e generalizzata: emianopsia).

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 20/3/2013 (1)

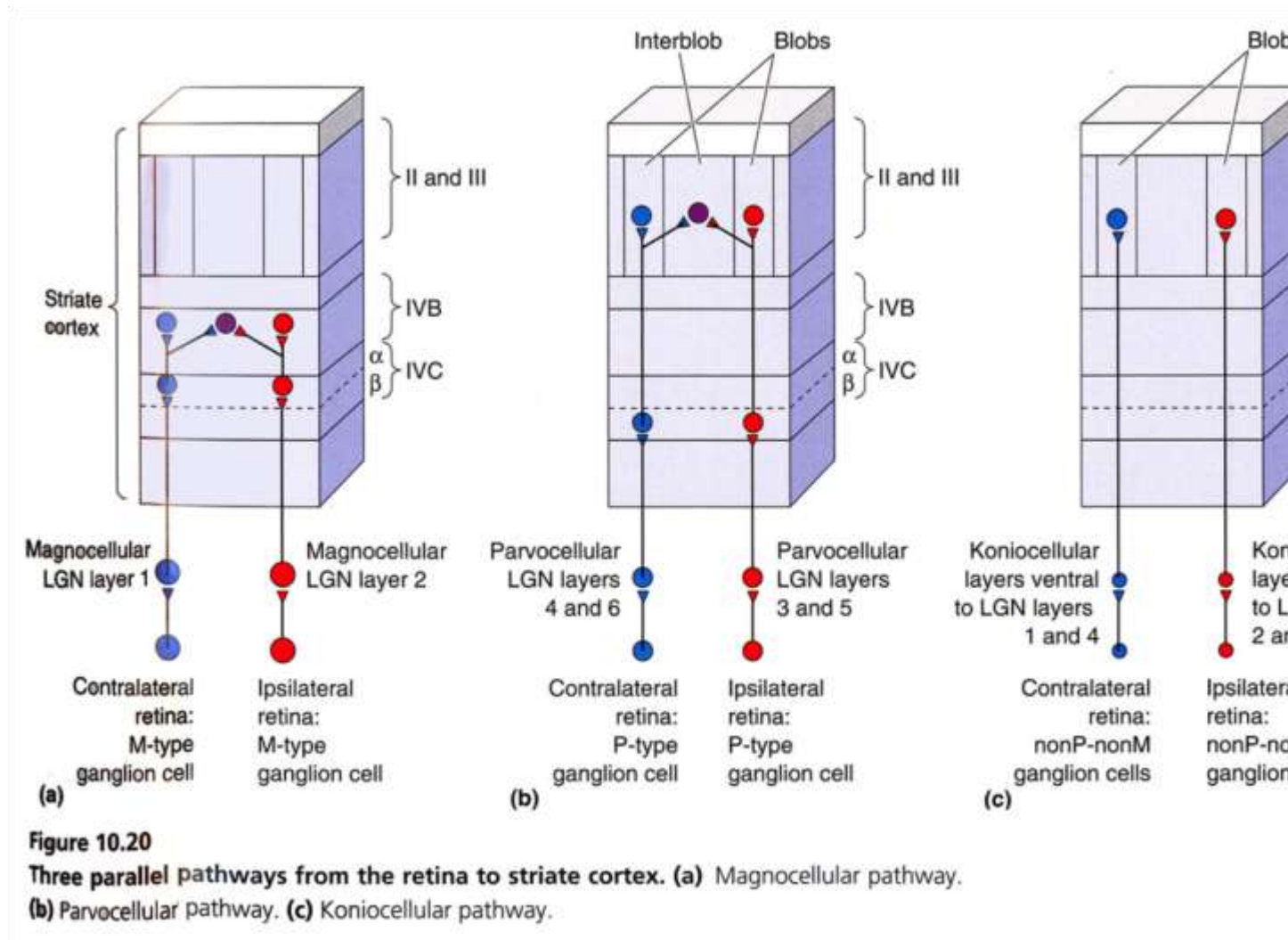
Sbobinatore: Alice Falceri

Revisore: Michele Pernigotto

Prof. Leonardo Chelazzi

Lezione 20/03/2013 (I ora)

Immagine riassuntiva con 3 sistemi in parallelo afferenti alla corteccia visiva primaria

Figure 10.20
Three parallel pathways from the retina to striate cortex. (a) Magnocellular pathway. **(b)** Parvocellular pathway. **(c)** Koniocellular pathway.

1) <u>Sistema magnocellulare</u>

Le afferenze originano dalla retina controlaterale e omolaterale, raggiungono il genicolato (strati 1 e 2), infine esse raggiungono lo strato IVCα della corteccia.

Il sistema appena citato è monoculare, ma nell'immagine viene rappresentato un neurone binoculare situato nello strato 4B che rappresenta una prima integrazione del segnale. Da questo strato corticale originano altre proiezioni cortico-corticali, ma anche una circuiteria interna all'interno del modulo colonnare.

Questo sistema di integrazione non si limita qui, il grado di cross spot, ovvero di influenza reciproca tra i tre sistemi paralleli, infatti è uno degli argomenti più dibattuti negli ultimi anni. Esistono sia

sostenitori della segregazione tra i tre sistemi, che sostenitori di un’ influenza reciproca a livello dell'area V1.

2) Sistema parvocellulare

Le afferenze originano dalla retina controlaterale e omolaterale, raggiungono il genicolato (strati 4-6, strati 3-5) e raggiungono infine lo strato IVCβ della corteccia. Da qui si attua una proiezione ulteriore verso gli strati sopragranulari, sia blob che interblob. L'immagine è molto semplificata e non dice che vi sono alcune afferenze che terminano direttamente a livello sopragranulare. Inoltre ci sono proiezioni verso i blob, dove non si ha integrazione binoculare e quindi sono monoculari, mentre viene rappresentata una proiezione esemplificativa interblob che è invece binoculare. In realtà l’afferenza agli interblob non deriva esclusivamente dai blob.

3) Sistema coniocellulare

Le afferenze originano dalla retina controlaterale e omolaterale, raggiungono il genicolato (strati intercalati posti ventralmente agli strati 1-4 e 2-3) e infine raggiungono lo strato sopragranulare della corteccia.

Ipercolonna

Nell'architettura funzionale della corteccia si distinguono tutta una serie di regolarità e sistematicità (es. colonne di dominanza oculare, colonne di selettività per l'orientamento, blob e interblob). Vi è anche la formazione di macrocolonne che contengono la circuiteria necessaria per l'elaborazione di tutte le proprietà attinenti ad un punto nello spazio. La macrocolonna viene rappresentata come un cubo di tessuto, e forse è anche possibile fare un calcolo delle dimensioni di questo pezzo di tessuto. Essa comprende campi recettivi che non sono necessariamente centrati sul dato punto nello spazio, ma che almeno lo comprendono. La quantità di tessuto deve essere sufficiente per avere rappresentate le colonne di dominanza omo e controlaterale e l'intero ventaglio di selettività per l'orientamento, saranno comprese necessariamente anche le zone blob e interblob.

(*il prof non è del tutto certo ma dice che probabilmente è stata fatta una stima della quantità di tessuto che compone un'ipercolonna e se ricorda bene corrisponde a diverse centinaia di µm*)

Binocularità

Rappresenta un aspetto fondamentale della nostra funzione visiva, ma apre degli enormi problemi: il primo è la capacità di integrare le immagini provenienti dai due occhi così da non generare

diplopia. **La diplopia rappresenta la non adeguata fusione delle immagini provenienti dai due occhi che comporta la visione sdoppiata**.

Il modo più semplice per sperimentare la diplopia è porre un oggetto a notevole distanza dal punto di fissazione, sia al di qua che al di là, questo oggetto lo vedremo sdoppiato. Si tratta di una diplopia oggetto specifica, perché si genera per un oggetto che si trova a notevole distanza dal piano di fissazione, mentre tutto quello che cade sul piano di fissazione e nelle sue vicinanze va incontro a fusione binoculare. Un altro esempio per generare diplopia è quella di deviare leggermente con le dita un bulbo oculare, che può essere fatto in qualunque direzione. In questo caso lo sdoppiamento non è specifico, ma riguarda tutta la scena.

Quindi la fusione delle immagini provenienti dai due occhi non richiede solo la presenza di un input e il lavoro del cervello, ma è necessario che le due retine siano in un adeguato registro spaziale.

Stereopsi

Quando si parla di binocularità bisogna considerare anche un'altra importante funzione visiva, ovvero la **stereopsi**. Essa rappresenta la capacità di elaborare la **tridimensionalità** di una scena, quindi anche di valutare la **distanza** a cui si trovano gli oggetti e la loro **volumetria**.

Anche se io chiudo un occhio, e quindi per definizione non ho più stereopsi perchè non ho più binocularità, in parte il senso della profondità permane. La tridimensionalità non è altrettanto evidente, ma posso comunque avere una percezione sia di distanza che volumetria degli oggetti, anche se meno precisa. Questo è dovuto ad una serie di indizi definiti indizi monoculari, che si dividono in statici e dinamici (*probabilmente ne parlerà Marzi*). Esempi di questi indizi sono la prospettiva lineare e l'ombreggiatura, utilizzate anche nel disegno e nella pittura per dare senso di profondità e volumetria.

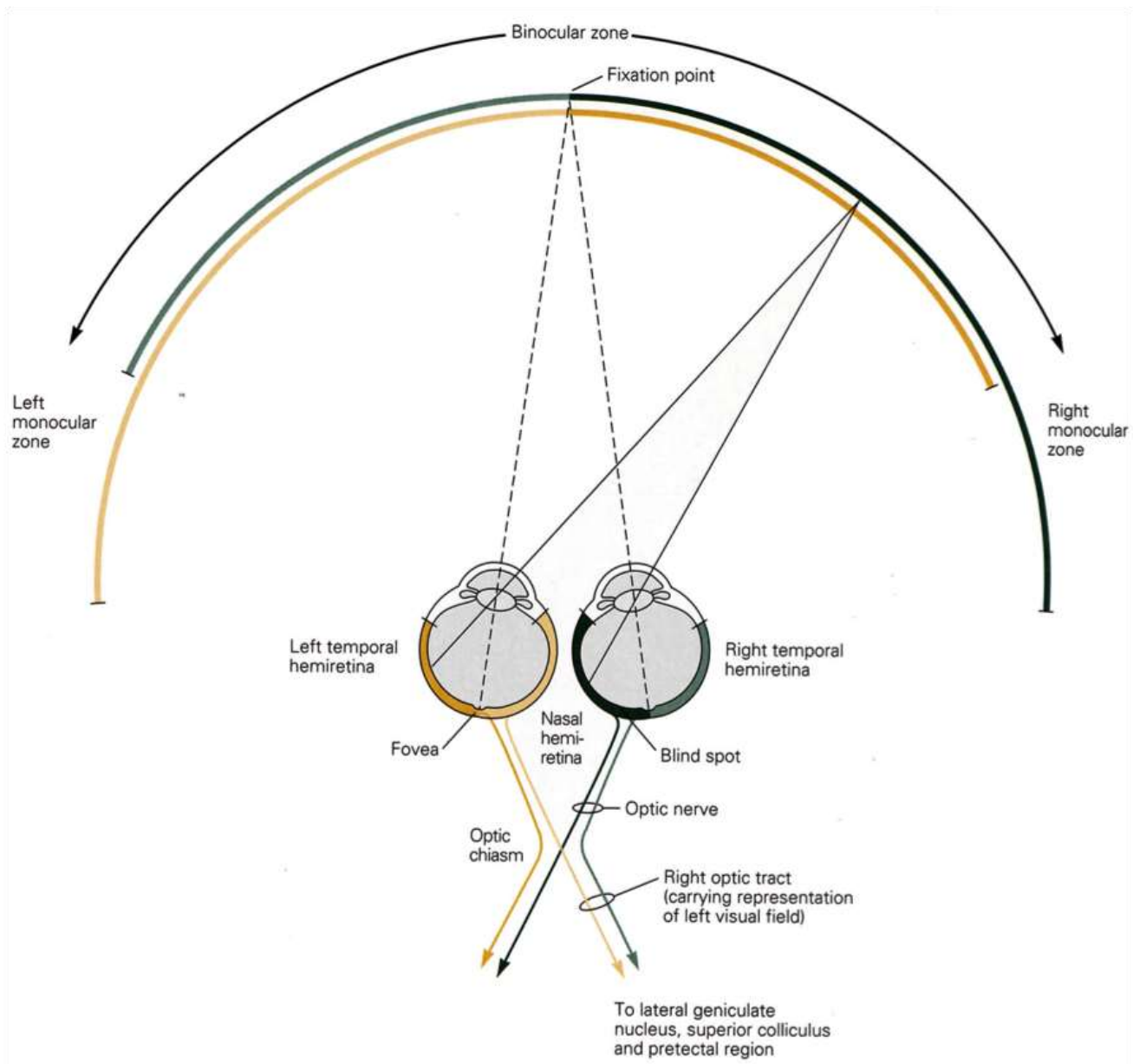
La stereopsi richiede invece una visione binoculare. Questo perchè gli occhi sono posti ad una certa distanza tra loro e colgono dunque due prospettive leggermente diverse del mondo esterno.

L'immagine retinica è un'immagine per definizione piatta, che non prende in considerazione il fatto che ci si trovi in uno spazio tridimensionale, però le due retine sono poste ad una certa distanza tra loro e raccolgono prospettive leggermente diverse (*immagine dei birilli dove si possono osservare le due prospettive osservate dai due occhi*). Se io osservo un'immagine piatta i due occhi invece presentano la stessa prospettiva. L’immagine raccolta dai due occhi è diversa solo se si guarda qualcosa che si sviluppa nella profondità.

I primi risultati che hanno portato ad una comprensione della stereopsi derivano da studi del fisiologo inglese Wheatstone (fine '800). Egli riuscì a capire la natura della stereopsi attraverso l'invenzione dello stereoscopio (che è stato anche per molto tempo un gioco di società). Il funzionamento dello stereoscopio prevede di porre in vicinanza due fotografie scattate a leggera distanza fra loro, simulando dunque la distanza tra i due occhi, inserite in un dispositivo ottico tale

per cui ciascun occhio può vedere solo l'immagine del proprio lato. In questo modo due fotografie piatte riescono a realizzare un senso di tridimensionalità.

Dunque il nostro cervello pur disponendo di immagine piatte provenienti dalla retina, grazie alla binocularità, quindi attraverso immagini di prospettive leggermente diverse provenienti dai due occhi, può ricreare il senso di tridimensionalità.

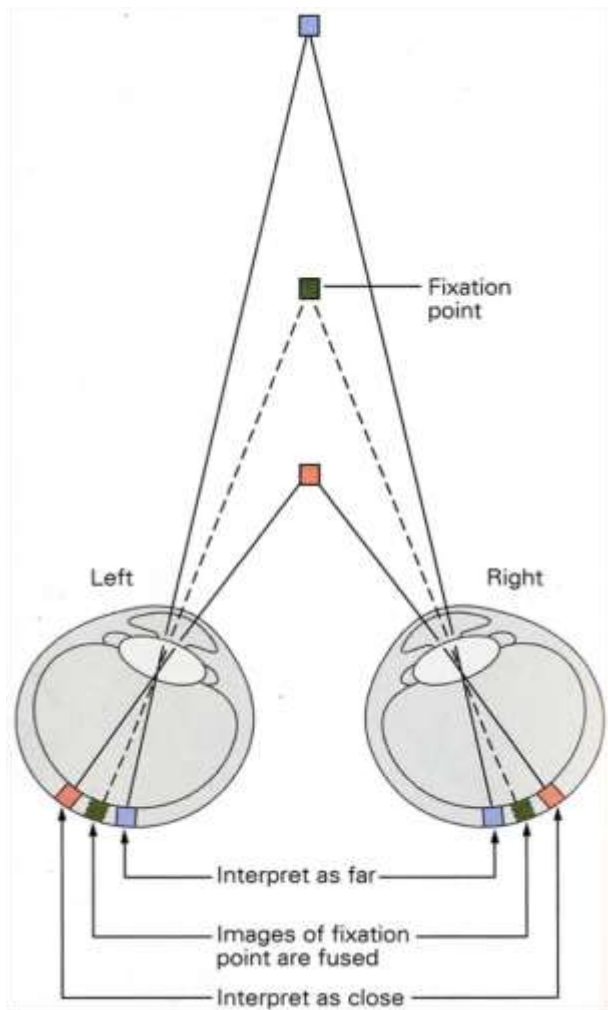
Visione della profondità

Quando si fissa un punto i due occhi convergono su quel punto, dal quale è possibile tracciare i due assi ottici, che dal punto di fissazione si portano alle due fovee corrispondenti. La fovea determina la suddivisione della retina in un'emiretina nasale e temporale.

Il piano ricurvo passante per il punto di fissazione si chiama oroptera. A seconda della distanza del punto di fissazione questo piano si sposta.

Il punto di fissazione proietta sulle due fovee che sono due punti in registro fra loro sui due occhi, se però io scelgo un altro punto qualunque lungo l'oroptera e proietto questo punto sulle due retine, esso raggiunge l'emiretina nasale di un occhio e quella temporale dell'altro. L'angolo corrispondente ai due punti proiettati sulla retina è identico, dunque quel punto dell'oroptera proietta a due punti retinici corrispondenti in perfetto registro tra loro.

Le proiezioni che si originano a livello della retina ed eseguono i diversi passaggi (nervo ottico, chiasma, tratto, genicolato, corteccia) fino a dove si genera per la prima volta la fusione binoculare determinano la convergenza dei punti corrispondenti della retina. **La fusione binoculare infatti avviene proprio perchè un oggetto colpisce contemporaneamente due punti corrispondenti della retina, e da quei due punti originano delle vie che convergono insieme sullo stesso neurone binoculare**. I due punti non devono essere corrispondenti in maniera assoluta, ma la fusione binoculare **può avvenire anche per punti quasi corrispondenti**. Dunque se devio il bulbo oculare con le dita, ho diplopia perchè l'oggetto non proietta più su due punti corrispondenti della retina.

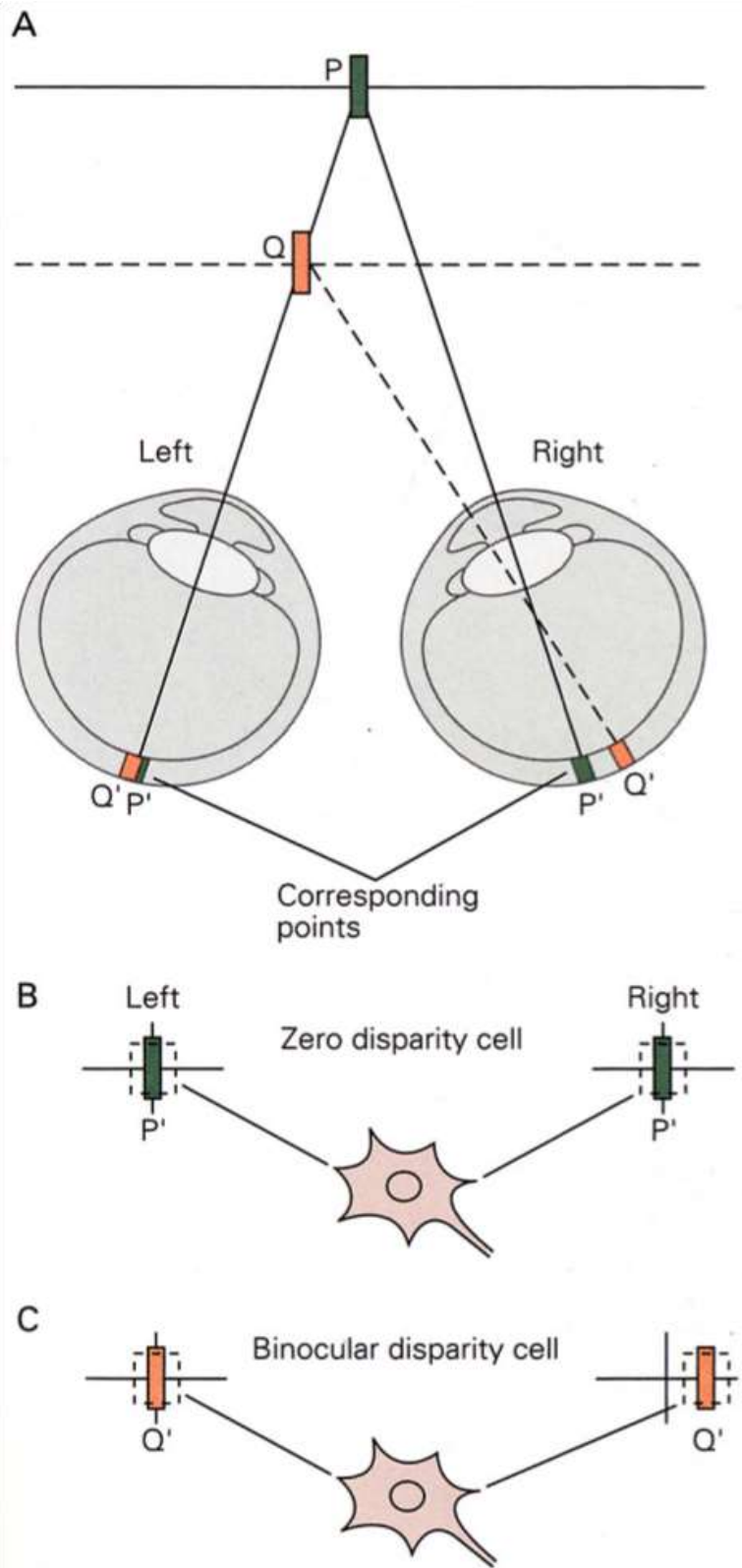
Se la deviazione del bulbo viene mantenuta a lungo è possibile che avvenga un riarrangiamento dei circuiti, tale per cui viene permessa la fusione binoculare anche con assi ottici disallineati?

Nell'adulto non avviene, mentre durante lo sviluppo avviene in parte: i circuiti si modificano per cercare di integrare anche punti non corrispondenti delle due retine, se già in fase precoce dello sviluppo le due retine sono un po’ fuori registro.

Nel campo visivo vengono compresi anche oggetti che si trovano al di qua o al di là dell'oroptera. Se sto fissando un punto e considero altri oggetti nel campo visivo che non si trovano alla stessa profondità del punto di fissazione, questi non proiettano su punti corrispondenti della retina. Ad esempio ci si può trovare in condizione in cui l'oggetto proietta in entrambi gli occhi sulle emiretine temporali (*oggetto più vicino del punto di fissazione*), o su entrambe le emiretine nasali (*oggetto più lontano del punto di fissazione*). I punti corrispondenti possono essere solo: o le due fovee (perché corrispondono a quello che sto fissando), oppure un punto su una emiretina nasale e uno sull'emiretina temporale (corrispondono a stimoli posti lungo l'oroptera, alla medesima distanza dal punto di fissazione). Quindi **un oggetto più vicino o più lontano rispetto al punto di fissazione non può mai colpire punti corrispondenti**, semplicemente per una questione di proiezioni.

É sbagliato però pensare che punti più lontani proiettino sempre sulle due emiretine nasali e punti più vicini sulle due emiretine temporali. Ad esempio non è così se l'oggetto oltre ad essere al di qua o al di là del piano di fissazione è anche spostato di molto a destra o a sinistra, questo proietta come di norma sull'emiretina nasale di un occhio e temporale dell'altro, ma sempre in due punti non in registro tra loro (sono punti non corrispondenti, non equidistanti rispetto alla fovea). Il grado di non corrispondenza dipende dalla loro distanza dall'oroptera (aumenta con l'aumentare della distanza da essa). Il concetto di non corrispondenza retinica, in cui la proiezione sui due occhi non è in registro, si definisce disparità retinica.

Se la corrispondenza retinica è il presupposto per la fusione binoculare, si presuppone che in casi di disparità retinica (in cui l'oggetto si trova al di là o al di qua dell'oroptera) si presenti diplopia: effettivamente se fisso un punto a 3 metri e ne considero un altro a 30 cm (ad esempio un dito), quest'ultimo proietta a punti non corrispondenti e si ha diplopia (il dito si vede doppio). Non è sempre così però, perchè per gradi modesti di disparità retinica in cui l'oggetto si trova abbastanza vicino all'oroptera, non c'è diplopia; dunque **esiste un certo grado di tolleranza** e si riferisce al fatto sopra citato in cui si diceva che la fusione binoculare poteva avvenire anche per punti quasi corrispondenti. Avviene quindi la **fusione degli input provenienti dai due occhi anche senza una perfetta corrispondenza retinica**, altrimenti si vedrebbe tutto sdoppiato tranne quello che cade perfettamente sull'oroptera.

Quando avviene convergenza di due input monoculari sottoposti ad un certo grado di disparità retinica su un neurone binoculare, si tratta proprio di un neurone della stereopsi, che fonde punti retinici leggermente fuori registro.

Dunque **si distinguono neuroni che fondono le immagini dei due occhi in perfetto registro, e altri specializzati per elaborare immagine degli oggetti che cadono al di qua o al di la dell'oroptera**. Quindi c'è un apparato nervoso specializzato per elaborare immagini che cadono a profondità diverse.

Come si stabilisce se una cellula è binoculare?

Si registra la sua attività di scarica, posso così affermare che è un neurone visivo attivato da stimoli e attivato anche dalla porzione foveale. Infine testo la sua attività di scarica chiudendo un occhio e l'altro, se è attivato in entrambi i casi è binoculare, anche se logicamente quando entrambi gli occhi sono aperti è maggiormente attivato.

CELLULA A ZERO DISPARITÀ RETINICA= cellula binoculare tipica della corteccia visiva primaria a cui giungono input provenienti da due punti strettamente corrispondenti. Se io traccio il campo recettivo tenendo prima un occhio chiuso e poi l'altro, troverò che i due campi sono esattamente corrispondenti a due punti eguali sulla retina dei due occhi.

CELLULA A DISPARITÀ= cellula binoculare selettiva per la disparità. Se io traccio il campo recettivo tenendo prima un occhio chiuso e poi l'altro, troverò che i due campi non sono in registro, ovvero sono un po' spostati: non sono punti corrispondenti poiché sono colpiti da uno stimolo (nella figura il punto Q) che si trova al di qua dell’oroptera.

Domanda: Questo è inteso mantenendo l’occhio fisso sul punto P?

Risposta: Certo. Tutto questo si rinnova e riparte da capo nel momento in cui cambio il punto di fissazione, perché l’oroptera cambia. Se fisso il punto Q, esso cade sulle due fovee e avrò neuroni canonici a disparità zero.

Domanda non comprensibile

Risposta: La fusione binoculare in caso di disparità retinica vale entro certi limiti perché poi c’è diplopia, e quindi non ci sono neuroni binoculari capaci di fondere con una così ampia disparità retinica; ad esempio nel caso la proiezione avvenga sulle due emiretine temporali c'è fusione binoculare solo se ci troviamo in quella zona di tolleranza dove le proiezioni avvengono da entrambi le parti (*vedi lezioni precedenti*). Ciò avviene per una non esatta ripartizione al meridiano verticale e grazie ai collegamenti del corpo calloso.

Grazie alla stereopsi possiamo avere il senso della profondità, determinata dall'attivazione delle cellule a disparità.

La disparity cell, che fa fusione binoculare tra due punti non corrispondenti su cui proietta lo stimolo Q, è una cellula adatta a codificare in modo fuso un oggetto Q posto al di qua dell'oroptera. I due campi recettivi non sono in registro rispetto alla fovea; sembrerebbe un'imprecisione, ma questa imprecisione mi permette di codificare un oggetto che sta un po' al di qua dell'oroptera. Questo è il meccanismo che ci dà il senso della profondità: cioè quando sto fissando l'oggetto P ma c'è un oggetto Q al di qua dell'oroptera, questo attiva la disparity cell, la quale mi dà il senso che questi due oggetti si trovano a profondità diverse.

Oltre a questo meccanismo fisiologico, da cosa dipende il senso della profondità? La nostra percezione del mondo si basa sull'esperienza, e quando si parla di tridimensionalità dello spazio visivo l'esperienza si basa sul **movimento nello spazio**. Infatti molto probabilmente se un individuo

non avesse la possibilità di interagire con lo spazio muovendosi, non potrebbe mai concepire la tridimensionalità.

Domanda: Quindi in base a ciò che ha appena detto, nel caso in cui una persona cieca dalla nascita ricominciasse a vedere, all'inizio non vedrà tridimensionalmente poiché non ha l'esperienza del movimento.

Risposta: Quello che ha detto è verosimile. Ci sono alcuni individui ipovedenti o non vedenti per gran parte della loro vita che hanno avuto un miglioramento delle loro funzioni visive, anche a distanza di molto tempo. Però se il sistema visivo non dispone di un'immagine retinica nitida quando si deve sviluppare (fino al periodo critico di sviluppo del sistema nervoso), non c'è maturazione dei circuiti; il sistema visivo ha quindi un'acuità irrecuperabilmente ridotta. Dunque è quasi impossibile che un cieco possa riacquistare la vista, perché il suo sistema visivo non si è maturato, e anche se c'è un certo miglioramento la sua funzione visiva resta molto scadente.

Domanda non comprensibile sulla percezione della profondità

Risposta: I pittori utilizzano nel dipinto indizi monoculari pittorici che danno il senso della profondità (prospettiva lineare, ombreggiatura e tanti altri).

Un altro esempio di indizio è il parallasse monoculare di movimento, si tratta di un indizio dinamico, ovvero se mi muovo si genera un movimento relativo la cui velocità varia a seconda di quanto è distante l'oggetto. Infatti nella visione monoculare l'individuo per capire meglio la distanza di un oggetto tende a muovere la testa.

Si può usare anche il grado di convergenza degli assi ottici che aumenta sempre di più quanto più guardo una cosa vicina, e diminuisce via via che mi allontano. Questa informazione è binoculare e oculomotoria, ma non è stereopsi.

La stereopsi non mi dà informazioni solo sull'oggetto che fisso, ma anche su tutta la scena. Il cervello usa tutti questi indizi e li combina per avere una percezione della profondità quanto più fedele possibile. È probabile che se fisso un punto, la stereopsi si gioca soprattutto su cose vicine a quel punto, mentre quando si va molto a distanza sono fuori dal mio fuoco attenzionale, probabilmente c'è diplopia e prevalgono indizi monoculari che mi danno il senso di una scena che si perde in lontananza (come i monti sfumati nei dipinti).

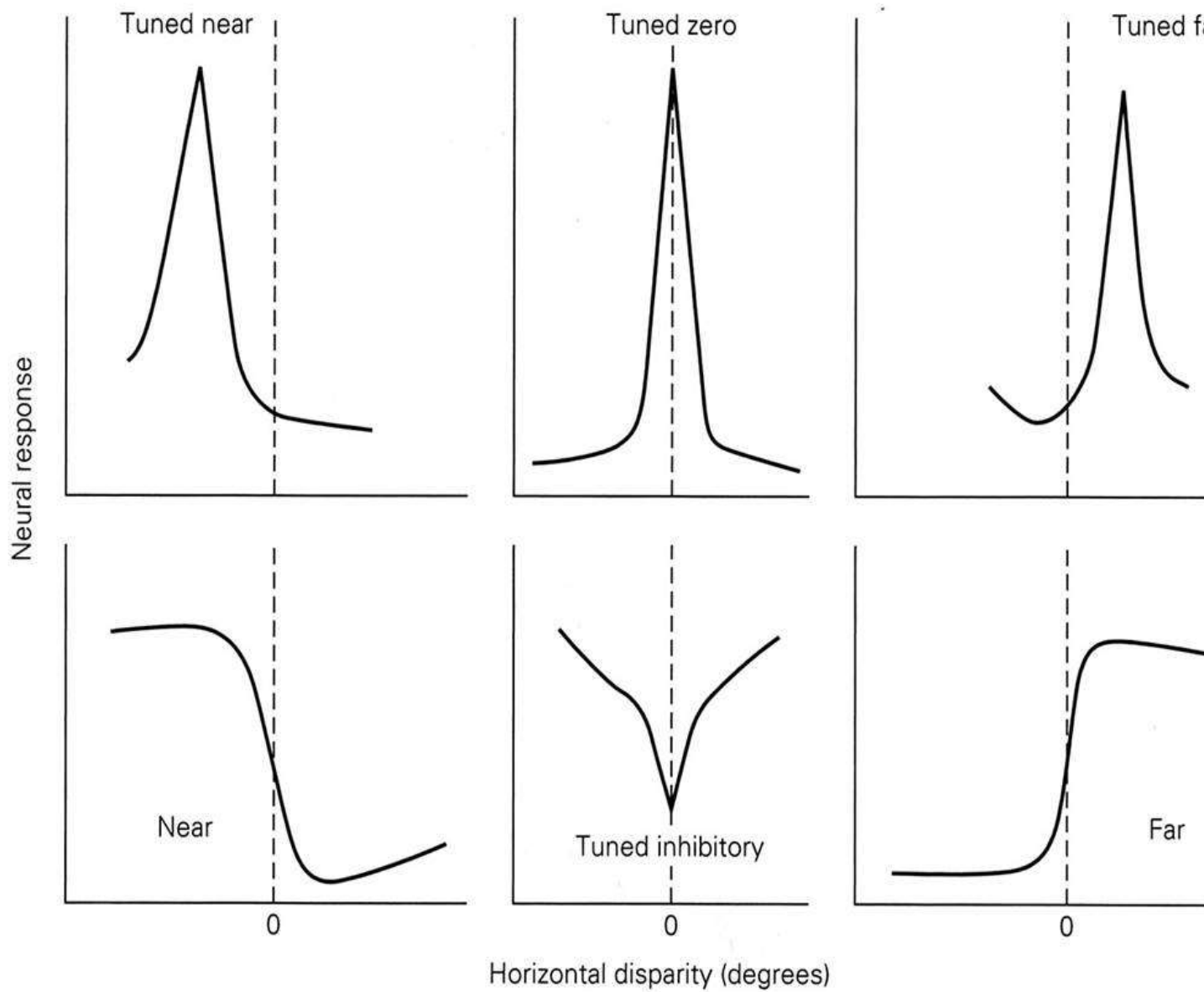
-

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 20/3/2013 (2)

Sbobinatore: Federico Famà

Revisore: Vera Pizzo

Prof. Leonardo Chelazzi

NEURONI SELETTIVI PER LA DISPARITÀ

I neuroni selettivi per la disparità sono di varie tipologie. Nella slide sono raffigurate le due principali *(vedi fig. 28.14 Kandel 3^ed.).*

Tuned excitatory or inhibitory cells

Quelli in alto e quello in basso in posizione centrale sono neuroni con una curva di tuning, di sintonizzazione *(il prof non sa spiegare perché le curve siano appuntite e non a campana)*.

Che senso ha tale curva? Essa dice quanto il neurone risponde (asse y: frequenza di scarica, intensità di risposta) in funzione del grado di disparità orizzontale dei campi recettivi del neurone (asse x)- *due campi recettivi per lo stesso neurone, uno per ciascun occhio, NdR.*

Si può stimolare un punto sulla retina di un occhio che corrisponde al centro del campo recettivo del neurone e poi stimolare l'altro occhio in un punto perfettamente corrispondente oppure in un punto spostato <u>lateralmente</u> (la disparità è solo orizzontale) rispetto a quello perfettamente corrispondente. La curva dice se un neurone predilige il caso in cui i punti siano perfettamente allineati, *tuned zero* oppure *tuned inhibitory*, oppure disallineati e vicini all'osservatore, *tuned near*, o disallineati e lontani dall'osservatore, *tuned far* (il neurone centrale ha una risposta massima, attivatoria quello in alto e inibitoria quello in basso, quando i punti sono allineati, quando la disparità è zero, quindi è un neurone canonico, non selettivo per la disparità, mentre quelli a lato rispondono in modo massimale quando i punti non sono allineati).

Near and far cells

Vi sono anche altri neuroni selettivi per la disparità, ma in modo diverso (sono quelli rimanenti, in figura sono in basso lateralmente). Non hanno una curva di tuning classica, hanno una curva a scalino, a step: o rispondono o non rispondono. Questi neuroni rispondono bene e in modo abbastanza indifferenziato per un'ampia gamma di disparità corrispondente a quando uno stimolo è più vicino o più lontano rispetto all'oroptera. Quindi non hanno un punto di risposta massimale, ma funzionano nel modo seguente: alcuni rispondono solo se lo stimolo è vicino e cade davanti all'oroptera, *near*, altri rispondono solo se lo stimolo è lontano e cade dietro all'oroptera, *far*.

CINEMA IN 3D

Il principio di funzionamento dello stereoscopio è lo stesso che sta alla base della tecnologia del cinema in 3D.

Il prof. apre una pagina internet dove viene spiegato il meccanismo che permette la visione tridimensionale e dove è illustrato il sistema di proiezione 3D per il cinema.

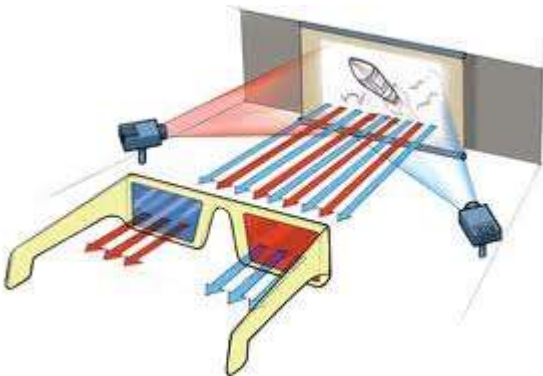
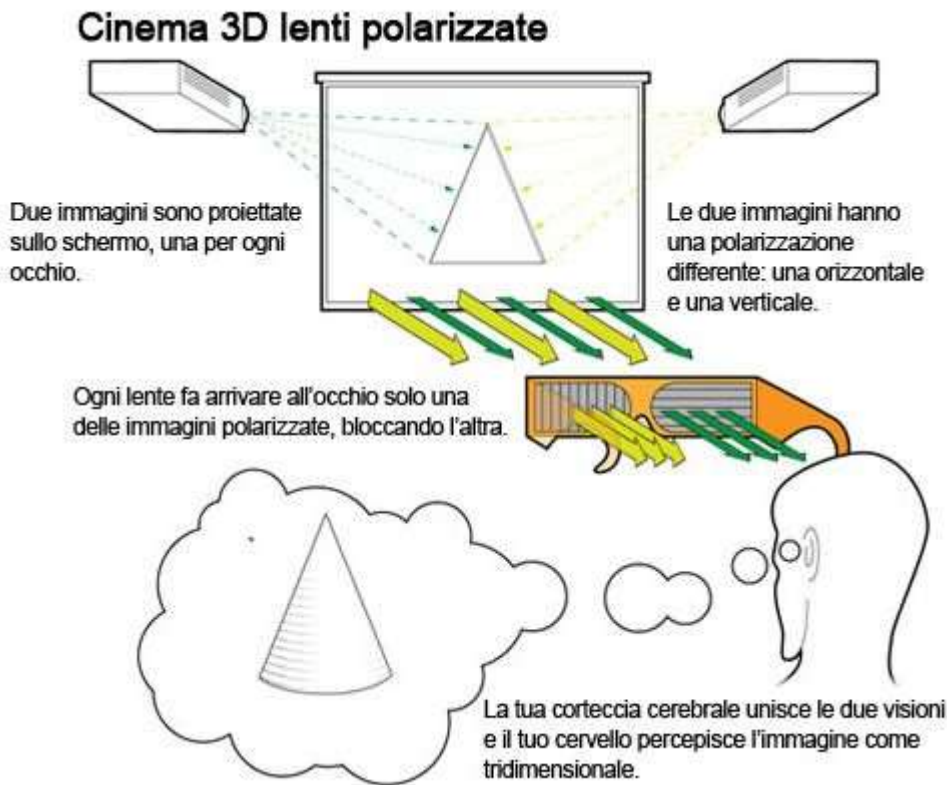
Ma come funziona il cinema in 3D?

Due macchine da presa sono messe una di fianco all'altra alla distanza di pochi centimetri, vicine tra loro; i loro obiettivi sono posti ad una distanza pari a quella che c'è fra i due occhi. La cinepresa riprende due immagini alla volta, in simultanea, da due punti di vista leggermente diversi, sfalsati di tanti centimetri quanti sono quelli che separano i due occhi . La scena del film viene ripresa due volte in sincrono da questi due punti.

Questo è il punto di partenza, ma poi cosa si fa delle due sequenze che si ottengono?

È come se si fosse girato il film due volte: bisogna far vedere questi due film assieme, proiettarli insieme, devono essere entrambi sullo schermo, sullo schermo vengono proiettate le immagini raccolte da un obiettivo mischiate con quelle raccolte dall'altro. Il punto è che bisogna ricreare con degli accorgimenti nuovi, moderni, quello che faceva Charles Wheatstone con lo stereoscopio, cioè bisogna fare in modo che un film vada ad un occhio e l'altro film all'altro occhio, cosicché, partendo da immagini piatte, bidimensionali, si possa ottenere l'impressione di essere in un mondo tridimensionale.

Ma come si fa a fare tutto ciò?

1) Un modo è quello di proiettare un film con una dominanza verde e l'altro con una dominanza rossa e, avvalendosi di un paio di occhialini con una lente verde ed una rossa, fare vedere un film per occhio, cioè usare un filtro cromatico per rendere un occhio accessibile ad una delle due registrazioni, ma cieco rispetto all'altra- *la lente verde assorbirà la luce verde e farà passare quella rossa, la lente rossa assorbirà la luce rossa e farà passare quella verde, NdR.*

2) Un altro modo si avvale dell'uso della luce polarizzata, cioè si proiettano tutti e due i film, ma con una polarizzazione diversa, e si usano due filtri polarizzati per far sì che un occhio veda un film e l'altro veda quell'altro. Ciò che si proietta è un mix, l'importante è che ciascun occhio veda uno solo dei due film.

LOCALIZZAZIONE DEI NEURONI SELETTIVI PER LA DISPARITÀ

Questi neuroni con queste caratteristiche *(neuroni selettivi per la disparità)* sono stati descritti per la prima volta nell'area visiva primaria. È evidente che prima, cioè negli stadi precedenti all'elaborazione dell'input in corteccia, non è possibile trovare questi neuroni, perché si tratta di stadi tutti monoculari, in cui non convergono input provenienti dai due occhi. È a livello della corteccia visiva primaria quindi che si cominciano ad osservare neuroni selettivi per la disparità *(il prof. accenna al fatto che se ne possono trovare anche a livelli successivi a quello dell'elaborazione corticale in V1, cioè sono neuroni che si trovano anche in altre zone della corteccia).*

Non si conoscono con esattezza la disposizione e la distribuzione di questi neuroni all'interno della corteccia visiva primaria, né in termini di strati (prevalgono in uno strato o in un altro?), né in termini di taglio tangenziale (si trovano dappertutto o sono a bande?). Certamente non ve ne sono negli strati di input monoculari, perché questi neuroni necessitano della binocularità, non ve ne sono nelle zone dei blob, perché i blob sono regioni prevalentemente monoculari, quindi è ragionevole pensare che si trovino in linea di massima negli strati sopragranulare e sottogranulare (a parte dove ci sono i blob).

SIGNIFICATI E FUNZIONI DELLA STEREOPSI

Quando si parla di stereopsi si intendono principalmente tre funzioni diverse.

1) Cognizione della distanza alla quale si trova un determinato oggetto. Al di là degli input monoculari questa è una funzione che può avvalersi dell'angolo di convergenza fra i due assi ottici. Riguarda un oggetto che viene fissato e serve per capire a quale distanza si trova.

2) Codificare, cogliere, percepire la relazione di profondità tra oggetti diversi. Si fissa un oggetto e ci si accorge che un altro oggetto si trova alla stessa distanza, uno è più lontano, un altro più vicino, ecc. Si tratta della funzione principale della stereopsi.

3) Cogliere una proprietà degli oggetti: la loro tridimensionalità, la loro volumetria.

Le prime due operazioni riguardano la percezione dello spazio tridimensionale, ma si collegano molto alla **codifica dello spazio in termini generali** (non solo lo spazio tridimensionale) e alle **relazioni spaziali**. La codifica dello spazio e delle relazioni spaziali è in contatto molto stretto con la codifica del **movimento**, in quanto lo spazio è fatto anche da oggetti che si muovono: anche il movimento è una proprietà dello spazio, le cose si muovono nello spazio. Inoltre c'è un collegamento molto forte anche con le attività motorie: le informazioni ottenute dalla codifica dello spazio sono di fondamentale importanza per programmare ed eseguire le più varie attività motorie, per es. deambulare, allungare un braccio per prendere un oggetto, lanciare un oggetto per raggiungere un bersaglio, muovere lo sguardo, ecc. Si parla di controllo dell'azione motoria verso oggetti collocati nello spazio.

Per es. un atleta che deve fare un salto triplo deve prevedere con precisione e a distanza di molti metri il punto di decollo.

Tutta l'attività motoria quindi ha bisogno della codifica precisa dello spazio.

Quando si parla di volumetria non scompare certo il concetto di tridimensionalità, ma si intende in particolare la **codifica dello spazio fortemente finalizzata alla percezione degli oggetti**, **delle forme**. Gli indizi della profondità, cioè stereopsi o indizi pittorici, generano la cognizione della forma, della volumetria.

Quindi stereopsi significa fondamentalmente due cose: cognizione di aspetti di natura prettamente spaziale, necessari per programmare ed eseguire attività motorie, ma anche codifica delle caratteristiche di forma di oggetti tridimensionali. Si tratta di due funzioni della visione fortemente separate. Quando guardiamo una scena visiva dobbiamo da un lato sapere dove sono le cose e se si stanno muovendo, dall'altro riconoscerle nella loro identità.

CONCETTO DI STEREOPSI RELATIVO AD OGGETTI (INSIEMI DI PUNTI)

Immaginiamo due fotografie inserite nello stereoscopio. Le fotografie ritraggono una scena tridimensionale, si attua la stereopsi, si percepisce la profondità, ad es. tra una persona e quella che le sta dietro.

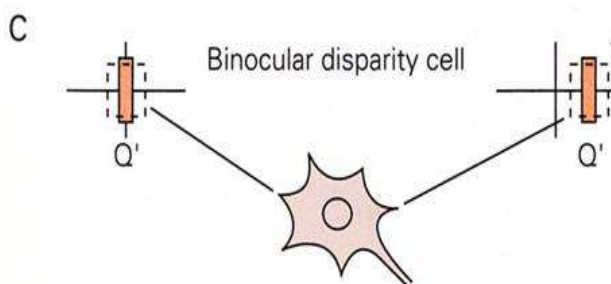
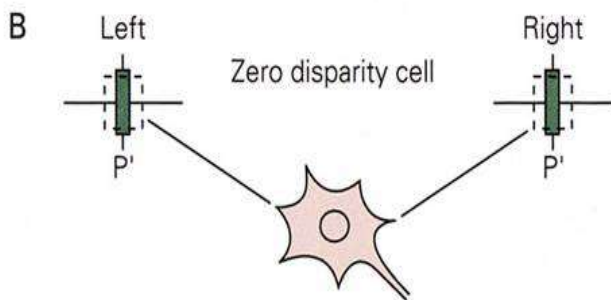
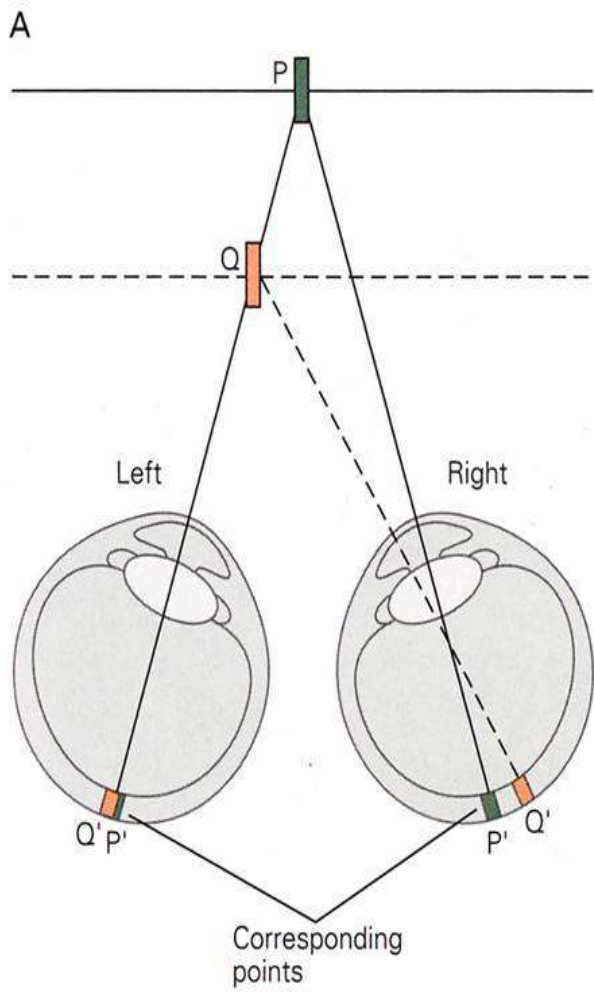
Come fa a realizzarsi la corrispondenza, o meglio, la non corrispondenza retinica?

Le due immagini nello stereoscopio non sono identiche, sono un po' sfalsate, se analizzate singolarmente si possono notare le differenze, le differenze ci sono perché chiaramente si guarda da due prospettive diverse. A questo punto deve attuarsi il meccanismo della stereopsi, devono attivarsi neuroni selettivi per una certa disparità. Non siamo più però nel mondo dei punti, ma nel mondo delle figure reali: come se la scena fosse piena zeppa di punti.

Cosa vuol dire che un determinato neurone selettivo per la disparità è attivato? Prima abbiamo visto come un determinato stimolo, un punto, possa cadere sulle due retine ma fuori registro, con una certa disparità. Si tratta però di una visione semplificata della realtà, perché non esistono soltanto punti singoli, ma anche oggetti, che possono essere assimilati ad una miriade di punti. Considerando quindi un oggetto nella sua interezza, a quale punto si deve fare riferimento? Nelle due immagini dello stereoscopio è lo stesso elemento visivo, grafico, la stessa *feature* dell'oggetto in questione che deve attivare un determinato neurone selettivo per una disparità diversa da zero.

Bisogna congiungere due aspetti. Da un lato, molto banalmente, si genera stereopsi nel momento in cui si fanno vedere ad un osservatore due immagini, una per occhio, che differiscono un po' tra loro, tanto quanto differiscono in una realtà tridimensionale le immagini che effettivamente raccolgono i due occhi; dall'altro lato c'è il discorso su proiezioni, punti, oroptera, ecc.

Bisogna capire che deve essere mantenuta la relazione di qualità visiva fra le proiezioni dei due occhi.

Un determinato neurone con una disparità diversa da zero si attiva se nel suo campo recettivo cade la stessa cosa percepita dai due occhi in punti diversi della retina. Il punto chiave è che deve essere lo stesso oggetto, altrimenti non ci sarebbe limite, si metterebbe assieme tutto. In un'immagine complessa c'è sempre un punto sulla retina di destra che corrisponde ad un punto sulla retina di sinistra. Il fatto è che se si tratta di qualcosa posto al di qua o al di là dell'oroptera lo stesso oggetto della scena colpisce punti diversi.

(vedi fig. 28.13 Kandel 3^ed.)

Si supponga di fissare un punto P che cade sulle due fovee; nello spazio c'è anche un altro punto Q che proietta a punti non corrispondenti: questo punto Q può attivare un neurone selettivo per la disparità. Si immagini ora di riempire lo spazio di punti Q, di fare una scena completa. Ci saranno tutte le combinazioni possibili.

In una scena complessa non è sufficiente che cada qualcosa purché sia sui due campi recettivi monoculari del neurone selettivo per la disparità: del resto qualcosa vi cadrà sempre perché nella realtà la scena non è mai vuota, lo spazio è sempre pieno di oggetti; la condizione è che ci sia lo stesso oggetto reale, non qualsiasi cosa, lo stesso oggetto reale deve cadere su quei punti.

Se si considera una scena complessa, cadrà sempre qualcosa sui due campi recettivi del neurone. Ma il neurone si attiva solo quando i due campi recettivi sono colpiti dalla stessa cosa. Solo in tal caso l'attività del neurone segnala che quel determinato oggetto ha una certa relazione rispetto all'oroptera.

RELAZIONE STEREOPSI- CARATTERISTICHE DELL'OGGETTO

Quanto appena detto sembra suggerire un'idea molto forte, cioè che il meccanismo della stereopsi non possa prescindere dalla codifica delle forme, come se si dovesse in un certo senso dapprima codificare le caratteristiche della scena visiva per poi poter dire che effettivamente è proprio il medesimo oggetto ad attivare quel determinato neurone selettivo per la disparità (come si fa a dire che si tratta della stessa cosa se prima non la si è codificata?).

Per molto tempo si è perciò creduto che la stereopsi potesse avvenire solo dopo che il sistema visivo avesse codificato le caratteristiche degli oggetti (forme, bordi, colori).

Ma è vero? Deve avvenire per forza una codifica preliminare delle forme degli oggetti perché possa esserci stereopsi?

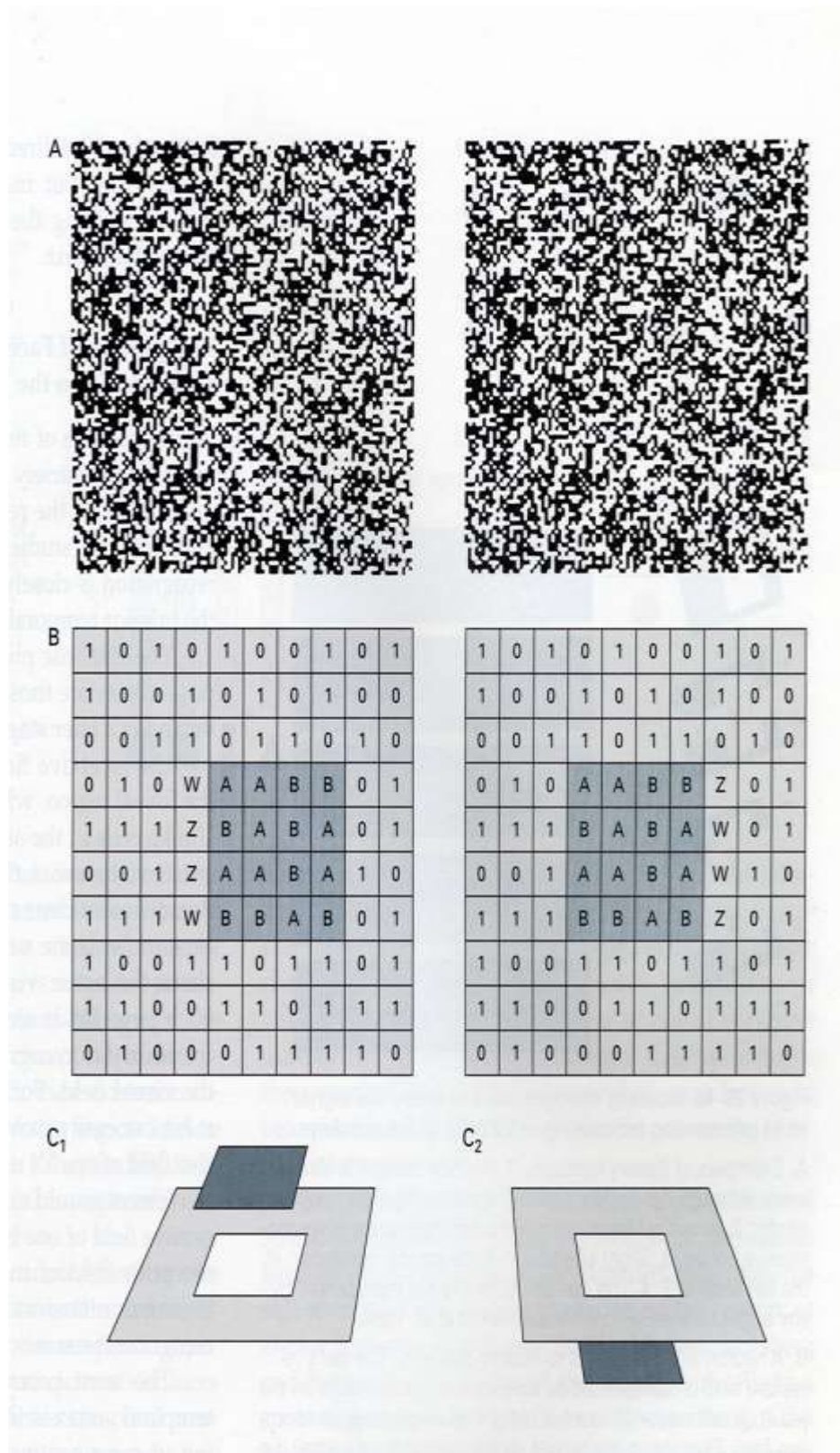
Il prof. chiarisce l'accezione dei termini "prima" e "dopo"

Cosa si intende quando si parla di prima e dopo?

1) Punto di vista anatomico: ci sono delle strutture a cui sono associati stadi di elaborazione che possono avvenire solo se in altre strutture a monte ce ne sono stati degli altri precedenti.

2) Punto di vista computazionale: i circuiti devono codificare una cosa prima di poterne fare un'altra (questo è il punto di vista principale).

3) Punto di vista temporale: in una medesima struttura, grazie al circuito locale, con il passare dei millisecondi si codificano nuove cose.

Per rispondere alla domanda alcuni scienziati hanno inventato un nuovo tipo di stimolo (il concetto non è molto diverso da quello dello stereoscopio) mettendo a punto una particolare coppia stereoscopica (le due immagini corrispondenti nello stereoscopio o nel *view master* o nel cinema 3D si dicono coppie stereoscopiche).

(vedi fig. 28.15 Kandel 3^ed.)

Si osserva una coppia stereoscopica in cui non c'è nessuna forma, solo punti bianchi e neri disposti casualmente (A). Le due immagini sono inserite in uno stereoscopio. Dopo un secondo o due si vedono punti bianchi e neri, ma emerge una forma, una parte periferica a puntini bianchi e neri sulla quale si staglia, ad un piano di profondità diverso, una superficie (C1- C2). Non solo si percepisce la tridimensionalità di questa immagine ma si vede anche una forma grazie alla stereopsi, non è la forma ad essere presupposto della stereopsi. Emerge una forma, un quadrato, grazie al fatto che l'insieme di punti non resta sullo stesso piano ma si segrega su due piani diversi.

Perché succede tutto ciò?

Il motivo è che si tratta di punti che non sono disposti a caso, ma che in realtà costituiscono una matrice di punti. Il numero 1 corrisponde ad un punto bianco, il numero 0 ad un punto nero. La matrice di sinistra viene replicata a destra con un piccolo particolare: un pezzo della matrice viene shiftato (questo pezzo cruciale viene definito con le lettere A e B). Questo è sufficiente per generare una coppia stereoscopica. Tutto il resto dell'immagine è identico, solo una piccola parte, la parte shiftata, risulta fuori registro fra i due occhi ed è sufficiente per attivare cellule selettive per una disparità retinica diversa da zero che danno un segnale di profondità, e se questo segnale di profondità segue un profilo corrispondente ad un quadrato si vede la forma di un quadrato. Spostando il quadrato di punti sulla coppia stereoscopica in là o in qua, il quadrato si sposta in primo piano o va indietro, proprio come se nella realtà un oggetto fosse avanti o dietro all'oroptera.

Come si conciliano le due ipotesi? La stereopsi è possibile solo dopo aver codificato le caratteristiche degli oggetti dello spazio visivo o anche se non c'e qualità visiva delle cose si può avere stereopsi?

Il fatto è che i punti non sono tutti uguali, è sufficiente l'informazione contenuta nella sequenza di bianchi e di neri per fare l'abbinamento in modo corretto. Qui ci vuole un po’ di tempo per vedere il quadrato che va in avanti e indietro, è un po' difficile fare l'abbinamento, il sistema visivo fa fatica a mettere in registro un punto in una figura con il corrispondente sull'altra perché sono punti molto simili a tutto il resto, ma alla fine ce la fa. Solo se si mette in registro A con A, ecc., si possono attivare i neuroni giusti, altrimenti non si genera alcun segnale stereoscopico.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 21/3/2013 (1)

Jacopo Fantinati

Lezione di Fisiologia II e p. tenuta in data 21-03-2013 dal Prof Chelazzi

Approfondimento sul meccanismo della stereopsi: uso di coppie stereoscopiche “caotiche”, senza chiare forme o strutture

(*vedi diapositiva con le due figure formate da punti neri con disposizione caotica*)

E' possibile che si generi un segnale stereoscopico, cioè un segnale di profondità, anche quando la coppia di stimoli stereoscopici non contiene ovvie e chiare immagini di oggetti, figure, persone, ecc. Anzi, nel caso di questa figura (e fu una dimostrazione che fece uno scalpore enorme) **sono le forme che si generano come conseguenza del segnale stesso**; ossia nel momento in cui l'input si viene a porre percettivamente su piani diversi, grazie al meccanismo stereoscopico, si delineano anche delle chiare forme grazie ad uno stagliarsi nella profondità. Su base stereoscopica si attua un processo di **raggruppamento e segmentazione**: tutti i punti che sono posti all'interno della figura che viene rilevata sono **raggruppati** e sono **segregati** rispetto al resto della figura che costituisce lo sfondo. Questo succede perché queste due immagini in realtà non sono caotiche come sembrano. Se lo fossero non succederebbe nulla, si vedrebbero solo pallini bianchi e neri. In queste immagini vi è in realtà un ordine (celato, di cui non ci si rende conto) che viene registrato dal sistema visivo.

Negli ultimi tempi si è fatta molto forte la convinzione che il meccanismo stereoscopico anziché basarsi su segnali di disparità retinica punto a punto, singoli, funzioni in realtà tramite una comparazione globale e complessiva delle due immagini stereoscopiche; l' operazione che ha luogo è di **correlazione fra le due immagini**, fra i due input mono-oculari. Il sistema visivo quindi opera un tentativo di apparentamento, di match fra le due immagini oculari. Se non rileva relazioni (come nel caso di un' immagine caotica) non succede nulla, non si staglia nulla in profondità; se invece c'è una relazione, un apparentamento, esso avviene con uno shift spaziale orizzontale. Il sistema rileva che le due matrici sono uguali, corrispondenti, ma vi è uno shift spaziale. E' questo shift spaziale, su base complessiva, correlazionale, a costituire il segnale stereoscopico.

La stereopsi ha a che vedere con tre importanti funzioni:

-stabilire la distanza a cui si trova un oggetto, nella profondità

-stabilire la relazione di profondità tra due oggetti, figure

-apprezzare la volumetria degli oggetti solidi, tridimensionali

Negli ultimi anni si è fatto strada un concetto, ossia che **il sistema visivo non solo calcola segnali stereoscopici in termini di valore assoluto, ma anche in termini relativi**.

(*vedi immagine dei due occhi convergenti*)

Esistono neuroni selettivi per disparità diversa da zero; ciò vuol dire che i due campi recettivi mono-oculari di questo neurone sono shiftati di una certa entità che corrisponde esattamente a una specifica situazione: se sto fissando un punto e c'è un altro oggetto che si proietta da due punti corrispondenti paro paro a come sono questi due campi recettivi mono-oculari. Questo è un segnale assoluto. (*si intende il classico esempio di stereopsi che valuta una distanza tra due oggetti confrontandoli nei 2 diversi campi retinici, discorso poco chiaro, NdR).*

Immaginiamo però che vi siano neuroni siffatti , con quindi una certa dislocazione dei campi recettivi mono-oculari diversa, cioè uno specifico per una certa disparità e un altro specifico per un'altra disparità. Ad esempio: se sto fissando una persona, e quest'ultima ha dietro di sé una persona e davanti a sè un'altra, avrò una popolazione di neuroni con una selettività, in termini di disparità retinica, consona rispettivamente per lo stimolo che proviene dalla persona posta dietro e da quella posta davanti. L'operazione successiva consiste nella **comparazione tramite sottrazione** di questi due segnali che consente di estrarre l'informazione di **disparità relativa**. Non è quindi più un segnale della posizione in cui si trova un oggetto rispetto alla fissazione oculare corrente (una disparità assoluta), bensì un segnale che si ottiene confrontando (sottraendo) due segnali di disparità. **Ciò permette di confrontare segnali di disparità pertinenti a due oggetti posti a distanze diverse, fra loro, e da colui che guarda per ottener infine l'informazione sulla distanza tra quei due oggetti nella profondità**.

Per spiegare meglio la differenza tra disparità assoluta e relativa:

quando parliamo di un neurone binoculare pensiamo che sia binoculare rispetto a zero. Affermare che un neurone è binoculare significa, concretamente, che è attivabile sia tramite un occhio che tramite l'altro occhio; talvolta quando entrambi gli occhi sono in azione e quindi pervengono entrambi gli input, la risposta è potenziata (si somma o addirittura si moltiplica). Se si va in questo caso ad esplorare e a tracciare il campo recettivo quando un occhio è aperto e l'altro è chiuso, (il sistema di riferimento spaziale per il campo visivo è la fovea, che è il centro del campo visivo, e poi posso dividere in quadranti con i mediani principali, ossia verticale e orizzontale, e quindi posso calcolare esattamente le distanze e identificare una posizione) e trovo una posizione, e poi si fa lo stesso con l'altro occhio, si vede che i due campi sono coincidenti in registro assoluto. Si dice quindi che questo è un neurone che è a disparità zero. Questi neuroni servono per svolgere la prima funzione binoculare, ossia la fusione, che entra in gioco tutte le volte che fisso un oggetto, quindi saranno campi recettivi binoculari a disparità zero e foveali. Fuori dalla fovea questi neuroni saranno massimamente attivati (si tratta di una curva di selettività) quando questi oggetti cadono sull'oroptera. I neuroni a disparità diversa da zero invece sono sempre binoculari ma i campi recettivi mono-oculari non sono in perfetto registro spaziale, sono un po' dislocati, e sono massimamente attivati da oggetti che cadono al di là o al di qua dell'oroptera. Questo è il segnale di disparità retinica assoluta. Assoluta come terminologia perché comunque sono riferiti a dove si sta fissando. Posto che io sto fissando un punto, si genera un segnale di disparità retinica, cioè si attivano neuroni consoni, sia per un oggetto al di qua che per un oggetto al di là del punto fissato, ci sono meccanismi che calcolano informazioni di disparità relativa fra questi due segnali di disparità assoluta, o primaria; questa è un'operazione ulteriore, cioè è un codice corrispondente alla distanza relativa fra diversi oggetti posti a diverse profondità.

(P.S.: se un oggetto "cade" sull'oroptera la disparità assoluta è pari a zero.)

Proiezioni visive a livello corticale

Un’area di corteccia cerebrale è una zona di corteccia con una sua tipicità e omogeneità che la contraddistinguono, evidenziate tramite metodiche sperimentali.

Cosa accade dei segnali nervosi presenti a livello dell’area visiva primaria?

-alcuni tornano a ritroso verso il talamo

-altri sono proiettati verso la lamina tecti mesencefalica, precisamente al collicolo superiore

-altri raggiungono un ampio territorio corticale che elabora questi segnali visivi: proiezione cortico-corticale, che dall’area visiva primaria va ad interessare altre porzioni della corteccia

(immagine della corteccia primaria)

A livello della **corteccia visiva primaria** (**V1**) si nota, grazie a un metodo di colorazione che si basa sul contenuto locale di citocromo ossidasi, un pattern (di significato anatomo-funzionale) a macchiette scure (**blob**) intervallate da zone chiare (**inter-blob**), a livello degli strati 2 e 3; tale metodo di colorazione fa emergere anche i confini dell’area visiva primaria con un altro territorio corticale: l’**area visiva secondaria** (**V2** o 18 di Brodmann). Emerge qui un pattern, anch’esso regolare, ma completamente diverso da quello che emerge in V1: bande invece che macchiette. In V2 si evidenziano tre compartimenti che si alternano con buona regolarità: **banda scura spessa**, **banda pallida o interbanda** e **banda scura sottile**. La disposizione è: bande spesse alternate a bande sottili che si intercalano a bande pallide.

I principali siti di origine delle proiezioni cortico-corticali dall’area visiva primaria sono la zona blob e inter-blob e lo strato 4b. C’è una corrispondenza tra V1 e V2:

- le proiezioni che si originano dai blob terminano prevalentemente sulle bande scure sottili;

- quelle che si originano dalle zone degli inter-blob terminano a livello delle bande pallide;

- quelle che si originano dallo strato 4b terminano alle bande scure spesse.

Originano però anche proiezioni ‘super rapide’ che dallo strato 4b si portano direttamente a un altro territorio corticale, ossia all’**area medio-temporale** (**MT**, o V5).

Dalle bande scure sottili e dalle bande pallide originano poi proiezioni cortico-corticali verso un’altra area corticale, l’area visiva 4 (V4).

Buona parte delle proiezioni cortico-corticali che originano da V1 vanno quindi verso V2 con la segregazione e specificità appena enunciata. E’ pur vero però che **esistono proiezioni dirette super rapide che saltano completamente V2 e si portano da un lato a MT e dall’altro a V4**.

Tutto ciò non è altro che la manifestazione a livello corticale di un’organizzazione che era già presente a livello retinico: **l’esistenza di canali (almeno parzialmente) separati, indipendenti, paralleli, di elaborazione dell’informazione visiva per le sue varie componenti** (forme, colori, posizioni, movimento, profondità). La visione, nel suo insieme, è infatti un’elaborazione di questi segnali di tipo diverso. Per permettere ciò si realizzano vie di proiezione a livello corticale con un certo grado di specificità.

Una di queste vie di proiezione è quella che, originando da V1 (blob e inter-blob) e proseguendo attraverso V2, si porta a V4. Questa proiezione si occupa di segnali cromatici (blob collegati a bande scure sottili) e della codifica delle proto-forme, dei bordi inclinati (sia che siano definiti da contrasti di luminanza sia che siano definiti da contrasto cromatico). L'area V4 è pertanto un'area i cui neuroni elaborano prevalentemente segnali di natura cromatica e di forma.

L'altra via di proiezione, riferita alle bande scure spesse e all'area MT, porta invece segnali di natura spaziale, statica e dinamica (ossia dove si trovano gli oggetti, se si stanno muovendo, in che direzione e con quale velocità).

I segnali di natura stereoscopica per molti anni sono stati assegnati alla via che si porta a MT (ad es. tale via mi permette di vedere un oggetto che viene lanciato verso di me e viaggia quindi nella tridimensionalità e mi permette di intuire quale sia la sua traiettoria e la sua velocità).

Tra queste vie di proiezione esiste però un flusso di segnali a ponte, di collegamento. I segnali stereoscopici sono anche fonte di informazioni per la codifica della forma di un oggetto: vedo una forma grazie a segnali stereoscopici. Questo perché il segnale di natura stereoscopica, grazie a un collegamento a ponte, viene messo a disposizione del circuito implicato nella codifica delle forme. Nell'area V4 quindi ci sono segnali stereoscopici.

Esperimento del bordo illusorio

In che cosa consiste l'ulteriore stadio di elaborazione dell'informazione visiva a livello di V2? In che cosa soprattutto è diverso rispetto a quello che avviene a livello di V1? Cosa aggiunge l'elaborazione che avviene a livello di V2 all'elaborazione che avviene a livello di V1? Vi sono cioè proprietà di codifica che non emergono al livello più basso (V1) ma emergono al livello più alto (V2) ? (per es. – *in riferimento a un discorso fatto nelle lezioni precedenti, NdR* - per quanto riguarda i segmenti, a livello del corpo genicolato avvengono codifiche prettamente locali mentre a livello della corteccia si codificano segmenti, insiemi di punti)

Non è emerso molto:

-a livello di elaborazione cromatica, in V2 non sembra che accada qualcosa in più rispetto a quello che accade già a livello di V1

-a livello di elaborazione di segnali di movimento, discorso analogo al punto precedente

-l'evidenza più suggestiva di ciò che accade a livello di V2 è la seguente:

(*vedi immagine dell'esperimento della barretta, svolto utilizzando il metodo della registrazione elettrofisiologica extracellulare e potenziali d'azione di un singolo neurone*)

Esperimento del bordo illusorio: si confrontano, nei pannelli A, B, C e D quattro condizioni sperimentali diverse:

-A:

â— • situazione di partenza: l'animale da esperimento, in questo caso una scimmia, sta fissando un punto (punto di fissazione, in alto a sinistra del quadrato); in basso e a destra rispetto al punto di fissazione vi è uno schermo illuminato (il rettangolone bianco), entro il quale si trova il campo recettivo del neurone in esame (l'ovale)

â— • nello schermo illuminato, entro cui cade il campo recettivo, si presenta lo stimolo: una "barretta" , che in realtà non è un oggetto ma semplicemente una zona d'ombra, non illuminata, a forma di barretta. Tale barretta si presenta in modo dinamico, ossia essa si muove a pendolo, lungo la direzione ortogonale al suo asse maggiore (quindi dall'angolo inferiore destro del rettangolo all'angolo superiore sinistro).

â— • quando il campo recettivo del neurone in esame viene così stimolato, succede quello che viene mostrato graficamente nell'immagine a fianco: in tale diagramma (raster) si possono identificare delle righe orizzontali, disposte una sopra l'altra dall'alto in basso, date dall'allineamento dei puntini bianchi; una riga corrisponde all'intera sequenza di stimolazione del neurone, che dura un ciclo (passaggio della barretta per due volte attraverso il campo recettivo: il movimento di andata, dall'angolo inferiore destro all'angolo superiore sinistro, e il movimento di ritorno, dall'angolo superiore sinistro all'angolo inferiore destro); la riga sottostante corrisponde al ciclo analogo successivo (ogni riga corrisponde a un ciclo) - si rileva un ciclo formato da due movimenti (avanti e indietro) semplicemente per motivi sperimentali, ossia per accertarsi che il dato che viene rilevato dallo strumento sia ripetibile e affidabile e per far ciò è necessario ripetere alcune volte (in questo caso due) la condizione di stimolazione - . I puntini bianchi di ogni riga sono la trasposizione visiva a forma di puntino dei potenziali d'azione sparati dal neurone. Ogni puntino corrisponde a un segnale d'azione. La prima riga corrisponde alla prima oscillazione a pendolo: quando lo stimolo attraversa il campo recettivo, il neurone spara una scarica di potenziali d'azione (una serie di puntini); non appena la barretta esce dal campo recettivo sopraggiunge una pausa silente durante la quale il neurone (che evidentemente non ha un'attività tonica di base) non spara alcun impulso (niente puntini bianchi); il movimento di ritorno della barretta comporta un'altra scarica di impulsi (una seconda serie di puntini bianchi). Queste due scariche, d'andata e di ritorno, sono molto simili, quindi tale neurone non è direzionale (si attiva sia nel movimento di andata che in quello di ritorno, nonostante la direzione del movimento sia diversa); è un neurone che si attiva quando lo stimolo viene fatto transitare nel suo campo recettivo, e in maniera selettiva per un certo orientamento (l'orientamento dell'asse maggiore della barretta, obliquo dal basso verso l'alto e da sinistra a destra). E' pertanto un neurone attivato da uno stimolo di opportuno orientamento che transita nel suo campo recettivo

-in B:

â— • il punto di fissazione è lo stesso che in A; qui però anziché avere un'unica regione illuminata sullo schermo (il rettangolone di A), ce ne sono due, interrotte tra loro da una zona scura (che è in corrispondenza proprio del campo recettivo del neurone in esame) a forma di rettangolo â—
 • analogamente ad A vi è poi un bordo inclinato, una zona scura, due mezze barrette, che corrono anch'esse avanti e indietro a pendolo. Sottolineiamo la differenza essenziale che vi è rispetto ad A: lo stimolo, ossia la zona scura, corre avanti e indietro a pendolo dove è visibile, cioè le due mezze barrette, ma nella zona scura che separa le due mezze barrette non vi è assolutamente niente che si muove assieme ad esse

â— • lo stimolo (le due mezze barrette) vengono fatte muovere a pendolo

â— • il neurone scarica, seppur meno che in A, anche in questo caso!

Fenomeno del bordo illusorio: questo è un neurone che risponde a un bordo illusorio, è attivato da un bordo illusorio *(- in effetti quando vengono fatte muovere le due mezze barrette con il movimento a pendolo, sembra che ci sia una barretta intera che si muove, nonostante in realtà nella zona di soluzione di continuità tra le due mezze barrette non ci sia nulla!, NdR-)*

A seguito di queste sperimentazioni pioneristiche, sono state fatte analoghe sperimentazioni a livello di V1 e sembra che perfino qui ci siano delle risposte a bordi illusori. Si potrebbe pensare che quindi il riconoscimento e la decodifica di bordi illusori avvenga molto presto nella gerarchia di elaborazione a livello corticale, ma in realtà bisogna tenere sempre presente che il sistema visivo, come la gran parte delle vie nervose, è organizzato secondo il principio " forward-feedback" , cioè **i segnali che vengono trasmessi corrono sia avanti (lungo la via di proiezione, verso livelli gerarchici più alti di elaborazione nella corteccia) sia indietro (tornano da livelli più alti a livelli gerarchici precedenti, più bassi)**. Pertanto l'attività di codifica dei bordi illusori probabilmente emerge primariamente a livello di V2 ma poi se ne può cogliere l'esistenza anche a livello di V1 grazie a questi circuiti a feedback. Da un punto di vista temporale, sembra infatti che questi segnali di codifica dei bordi illusori emergano prima in V2 che in V1, il che sembra disobbedire però al principio di progressione gerarchica delle proiezioni, che dovrebbero andare da V1 a V2; possiamo in conclusione affermare che in realtà **un segnale può semplicemente emergere a livello di un'area gerarchicamente superiore (V2) ma poi venire trasferito a un'area inferiore precedente gerarchicamente grazie appunto a proiezioni a feedback**.

-in D:

se non c'è alcuno stimolo il neurone non scarica, è silente del tutto (no puntini bianchi); si analizza questa situazione per verificare che il neurone non abbia alcun pattern proprio di oscillazione di scarica

-in C:

esperimento di controllo che permette di avvalorare il risultato ottenuto con B. Abbiamo detto che il neurone esaminato è selettivo per l'orientamento, l'inclinazione obliqua dal basso verso l'alto e da sinistra a destra. Ad un movimento a pendolo di una barretta con inclinazione opposta, ossia obliqua dal basso verso l'alto ma da destra a sinistra, tale neurone non risponde.

â— • si stimola il neurone con un nuovo stimolo: si prende una serie di segmenti inclinati obliquamente dal basso verso l'altro e da destra a sinistra, distanziati tra loro, e un'altra serie di segmenti con la stessa inclinazione ma in una posizione sfasata rispetto alla serie precedente

â— • anche questo stimolo è dinamico: progressivamente i segmenti della prima serie si accorciano mentre quelli della seconda serie si allungano; poi avviene il contrario

â— • questo comporta che emerga percettivamente un bordo illusorio, che è dato dalla linea di confine tra le due serie di segmenti sfasati. E' un bordo dinamico indotto illusoriamente su base cinetica

â— • il risultato è che anche in questo caso il neurone risponde!

Il neurone non risponde ai segmenti delle due serie, che per esso hanno un orientamento "nullo", ossia che esso non riesce a rilevare, ma risponde proprio al bordo illusorio!

La codifica della proto-forma, ossia dei bordi orientati, progredisce attraverso stadi successivi di elaborazione. Possiamo percepire sia bordi reali che bordi illusori. Bisogna sottolineare che questa codifica di bordi illusori è molto **dipendente dal contesto complessivo**: lo stimolo orientato infatti, nell'esperimento precedente, neanche passava dal campo recettivo, bensì era il contesto nel suo insieme che generava quel bordo orientato illusorio.

Ulteriori proiezioni visive a livello corticale

(*vedi figura con lo schema allargato delle proiezioni cortico-corticali visive*)

Bisogna sottolineare che, secondo alcuni, **le diverse direttrici di proiezione non sono altro che il prolungarsi anche a livello corticale, con un alto grado di segregazione e indipendenza, dei sistemi che già si riscontrano a livello retinico**. Si identificano quindi una via centrata prevalentemente e fortemente sull'input magnicellulare che proietta verso bande spesse e MT, e delle vie parvocellulari che arrivano a livello di blob e inter-blob e da qui verso gli stadi successivi. Non solo quindi si hanno segnali indipendenti già a livello retinico, ma tali segnali non fanno altro che progredire lungo vie di elaborazione corticale rimanendo in gran parte indipendenti. Ci sono in realtà evidenze che indicano un buon grado di indipendenza ma anche altre evidenze che invece indicano che i sistemi si scambiano segnali e si influenzano reciprocamente.

Questo schema allargato della corteccia è una sorta di diagramma di flusso che permette di individuare un sistema di proiezione cortico-corticale noto come **via ventrale** o **occipito-temporale** o via del **"cosa"** che si estende lungo il lobo temporale nelle sue porzioni latero-inferiori. Al contrario, un'altra via di proiezione si estende dall'area V1, tramite V2 ma anche direttamente tramite MT, fino a raggiungere porzioni della corteccia parietale posteriore; tale via è nota come **via dorsale** o **occipito-parietale** o via del **"dove"** e (secondo alcuni) del **"come"**. In un tentativo di schematizzazione complessiva, il sistema visivo corticale si può quindi concettualizzare nei termini di **vie indipendenti, una occipito-temporale e una occipito-parietale**. Questo vuol dire che la via ventrale è una via lungo la quale, grazie a stadi di elaborazione successiva, si arriva alla codifica della identità degli oggetti visivi, ossia, in ultima analisi, si arriva a generare quei segnali nervosi la cui presenza corrisponde alla nostra capacità di riconoscere gli oggetti. Specifici pattern di attività nervosa a livello della via ventrale fanno in modo che, vedendo un oggetto, siamo in grado di riconoscerlo. E' la via che permette **l'identificazione degli oggetti**.

Le sigle nella figura stanno per:

-PIT: infero-temporale posteriore

-CIT: infero-temporale centrale

-AIT: infero-temporale anteriore

-MT: medio-temporale

-MST: “medial superior temporal”; è un’area che si trova all’interno del solco temporale superiore, medialmente

A volte, MT + MST vengono definiti area V5+.

-LIP: intra-parietale laterale, quindi all’interno del solco intra-parietale, sul labbro laterale

-VIP: intra-parietale ventrale, quindi sul fondo del solco intra-parietale

Nel lobo parietale del cervello di scimmia si rileva facilmente un solco molto profondo, quindi con molta corteccia al suo interno: il solco intra-parietale.

Lungo la via del “dove” si elaborano segnali spaziali statici e dinamici, ossia dove si trova un oggetto, se si sta muovendo e con quale velocità, in che modo si muove nella tridimensionalità (grazie a segnali di natura stereoscopica), ecc. In breve, tutti i segnali di natura spaziale. Questa via sconfina anche, a livello della corteccia parietale posteriore, nei **territori corticali responsabili della programmazione motoria**. Pertanto **questa via dorsale di elaborazione visiva genera segnali relativi allo spazio e alla posizione statica o dinamica degli oggetti prevalentemente per controllare i movimenti verso quegli oggetti**.

La via ventrale la si può intendere come una progressione:

V1 > V2 > V4 > territori infero-temporali (via del “cosa”)

La modalità più grossolana che ci permetta di capire che funzione svolge questa via è lo studio di un **paziente cerebroleso** proprio a livello di questa via: da un tale tipo di studio si riscontra un deficit nel riconoscimento degli oggetti (agnosie visive). Un’altra modalità abbastanza grossolana consiste nell’utilizzo della **risonanza magnetica funzionale** su un individuo sano per studiare quali parti della corteccia cerebrale sono particolarmente attive, e quindi implicate, nella visione e riconoscimento di oggetti.

-il tema delle agnosie visive verrà trattato più avanti in maniera più chiara e approfondita, qui il professore riporta solo alcuni dati, NdR-

Individui che soffrono di agnosie visive, di cui esistono varie forme, sono pazienti che se vanno dall’oculista a fare una campimetria non hanno alcun tipo di deficit, hanno il campo visivo intatto (se ci fosse un danno a V1 si parla invece di emianopsia, e in questo caso il campo visivo non è assolutamente intatto); essi hanno lesioni che si estendono in varia misura colpendo la via ventrale nel territorio di V4 e del lobo temporale. In alcuni casi si riscontra un’incapacità nel descrivere la forma di un oggetto (per es. se si fa vedere al paziente il disegno di un quadrato o di un’altra forma relativamente semplice e gli si chiede di copiare ciò che vede, egli disegna una forma che non ha

alcuna somiglianza con la figura originale; all’estremo opposto, la copia del disegno viene effettuata perfettamente ma il paziente non è in grado di estrapolare il concetto di quella forma).

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 25/3/2013 (1)

-

Lezione di Fisiologia II, 25/03/2013

Professore: Chelazzi

Sbobinatore: Flora Fiducia

Revisore: Giorgia Romanò

Riferendosi all’immagine della lezione precedente (la slide con la schematizzazione della via ventrale e dorsale)

È una semplificazione pazzesca da tutti i punti di vista intanto perché vengono mostrate meno male di quelle che effettivamente compongono l’intera architettura funzionale del sistema visivo corticale (se ne possono contare una dozzina ma sono almeno il doppio) quindi alcuni moduli qui non compaiono, cioè si va per sommi capi in questa schematizzazione. È una schematizzazione perché si è parlato del fatto che esistono due vie o sistemi principali di proiezione corticale visiva, le cosiddette **due vie visive, una ventrale e una dorsale,** dette anche **occipitoparietale e occipitotemporale**. Al di là di quale può essere la miglior concettualizzazione di queste vie, secondo alcuni è controversa l’esistenza di solo queste due vie perché forse ne esistono anche una terza e una quarta. Queste due vie però rappresentano delle linee, delle direzioni principali, un’organizzazione gerarchica lungo la quale avviene l’elaborazione progressiva delle informazioni visive a partire da V1 e V2 (che in parte è bypassata) e poi attraverso stadi successivi. Secondo altri autori non esisterebbero solo questi due binari principali ma anche altri. E’ uno schema semplificato anche dal punto di vista della connettività, dei collegamenti anatomici, perché in modo un po’ spannometrico vengono indicate queste principali direzioni di proiezione **ma non si vede il fatto che esistono anche proiezioni a ritroso**. Qui si dà enfasi allo sviluppo progressivo con una gerarchia ascendente (non anche a ritroso o discendente) dello sviluppo di queste principali vie di elaborazione. Inoltre sono anche risparmiate una serie di proiezioni secondarie, come la proiezione che da V1 si porta direttamente a V4 saltando V2 e la proiezione che da MD si porta all’area LIP. E quindi un modo per illustrare il principio generale secondo il quale questa via visiva corticale, come

le altre vie sensoriali corticali, si snoda attraverso una serie di aree. Secondo alcuni, questa dicotomia corrispondeva alla dicotomia già presente a livello retinico nelle due principali classi di cellule ganglionari; secondo altri questa dicotomia è meno rigida, nel senso che già a livello di Q1 questi due input, sebbene segregati, si influenzerebbero a vicenda, cosi che nelle aree successive l'attività neuronale è influenzata sia dall'input magnocellulare che dall'input parvocellulare. Qui si pone l'accento sui due principali sistemi di output retinico ma sappiamo che ce n'è almeno un terzo (il sistema coniocellulare, ndr).

Via Ventrale

Su questa via c'è un notevole consenso nel ritenere che sia responsabile della nostra capacità di vedere le forme degli oggetti, per coglierne la natura intima invariante e in ultima analisi per consentirci il riconoscimento. Riepilogando, **possiamo dire che la via ventrale origina da V1, si sviluppa attraverso V2 e trova le sue componenti principali nelle aree V4 e nelle cortecce inferotemporali (IT) anteriore e centrale.**

Dalla slide: "Procedendo lungo la via occipitotemporale hanno luogo tre cambiamenti nelle proprietà dei neuroni". Esaminando questa via ci si accorge che accadono tre cose:

1) Aumenta la grandezza dei campi recettivi. Ricordiamo che i campi recettivi tipici a livello dell'area visiva primaria sono piccoli, 1 grado o una frazione di grado (o poco più) di angolo visivo (esempio del pollice, angolo visivo coperto dal pollice con il braccio steso perché per motivi geometrici 1 grado di angolo visivo corrisponde a un segmento di 1 cm posto a 57 cm di distanza). Anche già a livello di V1 (o si potrebbe dire a livello del genicolato) o anche a livello della retina (cellule ganglionari), la grandezza dei campi recettivi varia con l'eccentricità: cioè se si va nella porzione della corteccia visiva primaria corrispondente alla porzione centrale del campo visivo (fovea), i campi recettivi sono minuti (anche un decimo , un quinto di grado, un grado), mentre spostandosi in periferia c'è un apprezzabile aumento della dimensione dei campi recettivi. Questo si traduce nella nozione che la visione foveale consta di una maggior densità rappresentativa o risoluzione spaziale, cioè i neuroni corrispondenti al centro del campo visivo hanno campi recettivi più piccoli e quindi codificano cose più minute e più finemente localizzate. Via via che ci si sposta in periferia questa risoluzione diminuisce, quindi la visione foveale ha risoluzione più alta e perciò non stupisce che i campi recettivi dei neuroni dell'area V1 siano più piccoli.

Questo è rappresentato da una **relazione lineare** che ci mostra in modo approssimativo (tendenza globale) **come varia la dimensione del campo recettivo in funzione dell'eccentricità** (vedi il grafico con le rette per le varie aree, ndr).

Il punto zero corrisponde al campo recettivo di V1 in fovea (meno di un grado solitamente) e si arriva a 2,3,4 gradi per 50 gradi di eccentricità. Questa regola generale è vera anche negli stati successivi, ma questa relazione è diversa per le diverse aree, è più ripida.

(Analizzando le rette di V2, ndr)

Due rette per V2: o si riferiscono a compartimenti diversi di V2 (tipo bande sottili e bande spesse) o si riferiscono a parte alta e bassa del campo visivo, quindi si può immaginare una retta intermedia

per V2 con relazione molto diversa. Infatti per un'eccentricità di 40 -50 gradi si va anche a 10 gradi di campo recettivo.

(Analizzando le rette di V4, ndr)

Se si considera V4, che è lo stadio ulteriore, a livello foveale i campi recettivi sono piccoli. Anche qui resta il privilegio per la porzione foveale di avere campi recettivi piccoli, ma se si ci sposta in periferia i campi recettivi crescono considerevolmente, fino a parlare di decine di gradi.

(Analizzando area TEO, ndr)

Infine abbiamo l'area TEO (denominazione diversa che corrisponde a PIT-inferotemporale posteriore, subito al davanti di V4): ha una relazione ancora più ripida (fino a 50 gradi, cioè quadranti interi).

(Analizzando area TE, ndr)

Il culmine (la via si collega ad altro, non finisce) dell'elaborazione visiva lungo questa via corrisponde a porzioni più anteriori del lobo temporale, cioè a un area che, secondo questa denominazione, si chiama **TE,** che abbraccia le due sottoporzioni AIT e CIT (cioè inferotemporale anteriore e infero temporale centrale). TE, cioè la porzione più anteriore, non viene mostrata, perché dalla fine degli anni 70 sappiamo che arrivando al culmine di questa via i neuroni hanno campi recettivi che abbracciano l'intero campo visivo (è un po' una forzatura, cioè si intende che sono estremamente ampi).

Digressione sui campi recettivi dell'area TE

(riguarda in parte anche TEO e V4).

Nell'area TE, i campi recettivi abbracciano quasi l'intero campo visivo (ma negli ultimi anni c'è stata la rivisitazione di questa idea, nel senso che si è cercato di capire se effettivamente questi campi recettivi sono cosi esagerati o se lo sono un pochino meno). Come può esserci un campo recettivo così grande se abbiamo parlato della quasi completa segregazione visiva a ciascun emisfero relativamente al campo visivo controlaterale (la metà opposta del campo visivo)?

E' vero che l'input talamico ubbidisce strettamente a questo principio con una lieve tolleranza al meridiano verticale (un grado circa), ma questo non rimane vero agli stadi successivi, infatti a livello dell'area TE i campi recettivi dei neuroni e quindi, in modo collettivo, **l'intera area TE** di un emisfero non si limita a codificare l'emispazio opposto ma **codifica l'intero campo visivo**. L'input arriva da **collegamenti commissurali,** cioè dalle commissure intraemisferiche: il corpo calloso (che è la via maestra per il collegamento tra i due emisferi) e la commissura anteriore. In animali sperimentali, se vengono interrotti il corpo calloso e questa commissura anteriore, i campi recettivi mantengono la metà opposta, cioè quella che deriva dall'input talamico attraverso la via corticale intraemisferica (si dice anche quella che deriva dall'input intraemisferico) e sparisce completamente la metà (o quel che è) di campo recettivo dipendente da collegamenti interemisferici. Quindi, in un certo senso, quello che si realizza è che ciascun emisfero ha una rappresentazione pressoché completa dell'intero spazio visivo. Questo evidentemente non è uno spreco perché forse il tipo di codifica che deve avvenire a questo livello necessita di un'integrazione d'input che provengono da ampie porzioni dello spazio, cioè della retina, e difficilmente può essere confinabile in un emispazio.

Sappiamo che effettivamente **questi campi recettivi sconfinano** ed è anche interessante, peraltro, accennare a un'osservazione. Come si vede che i campi recettivi sono grandi e ampi (sono binoculari ovviamente)? Se uno registra l'attività di un neurone inferotemporale a destra, non si trovano solo attivazioni presentando stimoli a sinistra, ma anche a destra, e soprattutto si ottiene l'attivazione presentando stimoli che abbracciano sia la parte destra che quella sinistra. Se si fa una misura molto fine si scopre che l'input, dalle due metà dello spazio, giunge al neurone non proprio in simultanea, cioè l'input canonico che segue la via intraemisferica è più rapido, mentre l'input che deriva da collegamenti interemisferici è apprezzabilmente più lento. Quindi vuol dire che questi neuroni devono mettere assieme i pezzi, cioè gli input, e arrivare a una codifica unitaria nonostante l'input sia nato un po' fuori fase. Partendo dalla concezione che in V1 la segregazione è quasi assoluta (a lama di coltello) e qui siamo all'opposto completo, a livelli intermedi, ovvero TEO (porzione posteriore dell'inferotemporale), V4 e anche V2 mostrano un continuum di questo sconfinamento: cioè V1 è quasi impercettibile e si chiama rappresentazione ipsilaterale (quella un po' anomala) , V2 è già un po' più ampia, V4 è già notevole (nell'ordine di 5-6 gradi) e poi cresce fortemente a livello delle cortecce inferotemporali dove emergono campi recettivi quasi simmetrici ed estremamente ampi.

Perché per la porzione più anteriore non è stata messa la retta per TE ma è dato un valore, cioè 25x25 gradi (possono essere anche di più)? Perché la retta mette in relazione due variabili, cioè l'eccentricità e la dimensione del campo recettivo.

2) Il problema invece è che nelle porzioni più anteriori della corteccia infero temporale **non si riscontra più una mappa retinotopica**. Cioè non è che io, a seconda di dove misuro l'attività del neurone all'interno di queste porzioni infero temporali trovo che il campo recettivo è più foveale, o periferico ecc. Perché in pratica i campi recettivi da un punto di vista dello spazio sono tutti uguali, cioè sono tutti centrali e occupano gran parte dello spazio; quindi da un punto di vista spaziale è tutto una replica. Neurone dopo neurone il campo recettivo è molto grande, più o meno centrale e simmetrico.

Quindi come si può affermare che c'è una mappa retinotopica, cioè una rappresentazione della fovea o della periferia? Qui i neuroni sono grandi, bilaterali e tutti nella stessa porzione di spazio. Come si codifica quindi la posizione degli oggetti? Secondo alcuni si riduce, secondo altri si perde completamente l'informazione sulla posizione spaziale dell'oggetto. Il campo recettivo ha perso completamente la connotazione di una finestra spazialmente limitata sul mondo visivo (come invece era stato presentato il concetto di campo recettivo ossia finestra limitata sul campo visivo, cioè sulla retina). Evidentemente questi neuroni ricevono input talmente convergenti, sia attraverso vie di trasmissione intraemisferiche che interemisferiche, che da un punto di vista spaziale usano tutto il campo visivo o una buona fetta di questo. Quindi si dice che non solo sono campi recettivi molto grandi, bilaterali, spesso simmetrici ma anche che sono più o meno tutti centrati alla fovea. E la periferia lontana? Sarebbero quindi campi recettivi giganteschi? In genere non lo sono. E' facile cadere in un tranello. Quando mai facciamo riconoscimento di oggetti posti non in direzione centrale rispetto allo sguardo? Se c'è qualcosa di oggettivo ci giriamo lo guardiamo con lo sguardo diretto e si riconosce. Diciamo che la visione periferica è una visione a scanso di equivoci, cioè è un monitoraggio della periferia nel caso dovesse presentarsi qualcosa di improvviso, di pericoloso che ci faccia orientare ma poi la vera visione discriminativa è quella che si fa nelle porzioni centrali del campo visivo. Durante tutta la nostra quotidianità, attività come la lettura del testo, guardare il monitor o il riconoscimento di una persona, sono tutte attività che si fondano sulla visione centrale e

la nostra capacità di riconoscere oggetti è basata su questo. **La visione periferica è orientante, allertante,** e ci sono pure vari indizi che ci possono richiamare. Ad esempio sappiamo che una proprietà visiva per cui si è molto sensibili alla periferia sono **gli stimoli molto deboli** (che si vedono molto meglio in periferia che in fovea, come ad esempio le stelle), ma c'è un'altra proprietà visiva per cui si è molto sensibili in periferia che è **il movimento**. Se si sta facendo un'attività ma si muove qualcosa in periferia, immediatamente ci si allerta perché è qualcosa che si muove ed è meglio verificare di cosa si tratta. Questo ci evoca una risposta orientante immediata. I processi identificativi di riconoscimento, invece, sono tutti centrati sulla parte foveale e para foveale (abbiamo detto che questa è la via responsabile della codifica delle forme, degli oggetti, del loro riconoscimento e si chiama "via del cosa".) Quindi in pratica questi sono i campi recettivi giusti. Il fatto è che in pratica tutti questi campi recettivi di tutti i neuroni in quest'area hanno tutti il campo recettivo posizionato allo stesso modo, **significa che quando questi neuroni sono attivi non dicono niente sulla posizione di un oggetto.** Certo, uno potrebbe ipotizzare che il neurone ha un campo recettivo grande, cioè questo neurone è attivabile da un'ampia porzione di spazio, però all'interno del campo recettivo potrebbe il neurone attivarsi in modo diverso a seconda della posizione precisa (posto che mettiamo uno stimolo opportuno). Cioè in pratica cambierebbe completamente la prospettiva logica perché, se ad esempio in V1 la posizione del campo recettivo è quella finestrina sullo spazio esterno, quindi se quel neurone è attivo, codifica anche in quale porzione di spazio è presente un determinato stimolo, cioè un codice spaziale esplicito, se un neurone è attivo vuol dire che lo stimolo non è tutto da un'altra parte. Qui ci potrebbe essere anche un altro scenario, cioè: il campo recettivo è grande, è una finestrona, ugualmente però il neurone potrebbe attivarsi in modo diverso a seconda della posizione dello stimolo. E' un problema spinoso, perché sì, potrebbe anche essere, però ricordiamoci che questi neuroni mostrano soprattutto **una selettività per stimoli di grado medio-alto di complessità**: in altre parole questi neuroni varieranno la loro attività di scarica a seconda dello stimolo che presenta il loro campo recettivo. Allora sarebbe un problema se un neurone, con il suo potenziale d'azione, dovesse codificare due cose: da un lato **l'identità,** la natura dello stimolo e dall'altro **la posizione** dello stimolo all'interno del campo recettivo. La metrica di risposta è solo una frequenza di scarica, ma con una sola metrica dovrei codificare due variabili: <u>dove si trova lo stimolo e che cos'è</u>. L'idea prevalente e che questi ampi campi recettivi corrispondono a un venir meno, a un indebolirsi della codifica di tipo spaziale. A cosa ci serve quindi un attività di questi neuroni, selettiva per le forme ma non selettiva per la posizione? O meglio, vediamo le cose ma non sappiamo dove sono? Esattamente. Cioè l'attività di popolazioni neuronali lungo questa via, soprattutto all'apice di questa via, corrisponde a un codice di identità che prescinde dalla posizione spaziale. Anzi, il fatto di rendere il codice sempre più legato all'identità dello stimolo e sempre meno ad aspetti spaziali va proprio nella direzione di generare una rappresentazione invariante di quell'oggetto. Infatti non solo questi neuroni, per lo più nel loro ampio campo recettivo, sono insensibili alla posizione in cui mostro lo stimolo, <u>ma sono anche assai insensibili ad altre trasformazioni di punto di visuale dello stimolo</u> (direzione dell'illuminazione, orientamento dell' oggetto in 3d, la sua traslazione); si va quindi verso una **rappresentazione altamente invariante**, cioè si generalizza. Quando questi neuroni, soprattutto agli stadi finali di questa via ,sono attivi, corrisponde al fatto che nel campo visivo da qualche parte c'è quel determinato oggetto. Ma noi in genere se vediamo gli oggetti sappiamo anche dove sono. E vero, ma capita, in condizioni patologiche ma anche fisiologicamente a tutti noi, di avere la sensazione di vedere un oggetto nell'ambiente e chiedersi dov'è**. Cioè si è attivato il codice d'identità ma non si è ancora agganciato al suo posizionamento**. Si delinea così un principio fondamentale del funzionamento del cervello, cioè le due informazioni non sono inscindibilmente legate, sono due informazioni codificate da vie diverse dal cervello e quindi possono anche disgiungersi. Nel dir questo, abbiamo già detto che altre parti del cervello invece non perdono di vista la codifica spaziale ma la mantengono, ma non in questo caso. <u>Evidentemente, il modo in cui è costruita la circuiteria delle proiezioni che vanno dai livelli precedenti a questo è tale per cui un neurone a questi livelli (più alti) acquista una selettività per un oggetto, largamente invariante, che</u>

prescinde dalla posizione esatta dell'oggetto nel campo visivo. Evidentemente lo schema di connettività non è cosi banale perché in pratica l'attività di questo neurone corrisponde di più **al pattern** di attivazione retinica che non a un insieme specifico di fotorecettori. Addirittura un pattern la cui tipicità non è cosi semplice da cogliere (un paio di occhiali li riconosco anche con orientamenti diversi e diverse illuminazioni) quindi è un pattern estremamente tollerante.

Com'è quindi possibile che un neurone a livello inferotemporale sia selettivo per una determinata forma tridimensionale a prescindere dalla posizione del campo visivo, dall'angolo di visuale e dalla dimensione dell'oggetto cioè la distanza? È vero, il pattern è quello, però su scale anche molto diverse (ad esempio possiamo vedere lo stesso paio di occhiali ma a distanza di 10 m o 30 cm. Dal punto di vista di pattern e attivazione retinica si assomigliano da un punto di vista estremamente astratto!). Però riconoscere gli oggetti e attivare questi neuroni vuol dir questo. Si dice che evidentemente questo **meccanismo è in grado di riconoscere delle primitive diagnostiche degli oggetti,** cioè qualche caratteristica insita nell'oggetto che non è eliminata da tutte queste trasformazioni appena descritte (traslazione, rotazione, avvicinamento/allontanamento). Quindi, aumenta la grandezza dei campi recettivi via via che ci portiamo più anteriormente lungo questa via e si riduce o addirittura si perde l'informazione sulla posizione spaziale dell'oggetto. Alcuni dicono che questo circuito è completamente indifferente rispetto alla posizione (e vi sarebbero quindi altre aree che si occupano di quello) mentre altri cercano invece di riaffermare il principio che anche a livello della corteccia inferotemporale non c'è solo la codifica dell'identità ma anche in qualche misura della posizione.

3) Il terzo cambiamento è che i neuroni non solo non sono più selettivi per uno spot di luce o di buio, ma nemmeno per piccoli bordi inclinati di polarità opposta.

Sono selettivi per forme più complesse. Questo punto è stato principalmente studiato con studi neurofisiologici sulla scimmia, concentrandosi da un lato sui neuroni dell'area V4, considerata uno snodo intermedio lungo questa via tra V1 e l'inferotemporale (lo è anche proprio come distanza da coprire), e poi sulle porzioni invece più anteriori, che abbiamo definito culminanti della via. A livello di V4 in rari casi emerge che si può trovare un neurone attivato da un piccolo spot di luce, ma il più delle volte è uno stimolo troppo povero e semplice che non è in grado di attivare questi neuroni.

-

Puntualizzazione riferendosi al filmino su neuroni che rispondevano a segmenti inclinati: Quando questi scienziati hanno eseguito i primi studi sulla corteccia visiva primaria negli anni 60-70, usavano spot di luce, cioè macchiette di luce su sfondo scuro o macchiette scure su sfondo chiaro, quindi quelle che si erano rivelate efficaci nel caratterizzare i campi recettivi centro on e off retinici e del nucleo genicolato laterale, e infatti questi neuroni non rispondevano. Solo casualmente, dopo innumerevoli tentativi, si sono accorti che quei neuroni non erano attivabili da piccoli spot di luce ma da una penna inclinata passata sullo schermo illuminato. Questo ha dimostrato che uno stimolo adeguato ad attivare un neurone a livello più basso può non essere adeguato ad attivare un neurone a livello più alto, perché i neuroni possono acquisire forme di selettività sempre crescenti. Questo concetto è da tenere bene in mente per poter sondare l'effettiva selettività neuronale lungo l'intera via di elaborazione corticale. Allora l'attenzione si è concentrata sull'area V4 e sull'area infero temporale. A livello di V4 i ricercatori si sono occupati di capire per quali tipi di forme, segmenti o altro fossero selettivi e di stabilire che tipo di selettività per i colori ci fosse da parte di questi neuroni.

Studio sperimentale americano del 1993

Questi scienziati decisero di misurare l'attività di scarica di singoli neuroni di V4 non sapendo che tipo di stimolo attivasse questi neuroni. Presentarono quindi a ciascun neurone, in sequenza (uno stimolo alla volta), nei loro campi recettivi, centinaia di stimoli diversi descrivibili matematicamente (es. reticoli sinusoidali, forme geometriche più o meno semplici ecc..). In seguito ad esposizione emergeva che un determinato neurone, di fronte a queste centinaia di stimoli, rispondeva solo a uno o due stimoli, cioè era estremamente sofisticato nella sua selettività. Cioè, evidentemente, **questi neuroni sono selettivi** non per la protoforma del segmento inclinato ma già **per una configurazione**, qualcosa che può dare la direzione di un oggetto.

È stato fatto anche un certo sforzo per dimostrare che i neuroni di quest'area sono anche selettivi per stimoli ricurvi con angoli di curvatura diversa (i segmenti orientati non bastano per rappresentare un oggetto). Più recentemente sono stati fatti studi per dimostrare che questi neuroni codificano l'inclinazione di piani –non di segmenti!- nella profondità (Se immaginiamo ad esempio un oggetto tridimensionale come una scatola le cui facce hanno inclinazioni diverse, vediamo che riusciamo a cogliere la volumetria grazie all'inclinazione delle diverse facce). **La sintesi è che a questo stadio dell'elaborazione delle informazioni visive i neuroni acquistano ed esprimono una selettività maggiore rispetto agli stadi precedenti evidentemente grazie a un'integrazione di segnali provenienti da V1 e da V2;** quindi l'attività di un neurone o di piccole popolazioni neuronali corrisponde già a forme che noi percepiamo però di complessità intermedia, come se stessimo lavorando sulle componenti di un oggetto complesso.

Approfondimento sul concetto di "Oggetto"

Il concetto di oggetto è ambiguo, perché si tratta di un oggetto gerarchico come ad esempio un volto. Cioè è gerarchico, o meglio lo posso intendere nel suo insieme però posso anche dire che il volto è fatto di un profilo, della bocca, del naso ecc ecc. Anche una tazza nella sua semplicità è ambigua (c'è il manico che è una specie di sotto oggetto). Siamo a livello di codifica delle componenti, però è un grado di maggior complessità rispetto all'area V1 .

Cosa accade a livello della corteccia infero temporale? (Sulla quale si lanciarono con grande entusiasmo studi ed esperimenti da fine anni 70-80 fino ad oggi e dai quali emerse qualcosa di sconcertante). Le primissime osservazioni portarono a una specie di rivoluzione delle neuroscienze della visione. I ricercatori osservarono che se i neuroni dell'area V4 sono selettivi per forme di una certa complessità, i neuroni delle **aree inferotemporali sono selettivi spesso in modo straordinario per oggetti così come noi li intendiamo nella loro piena complessità** (in realtà sono state fatte prima queste osservazioni sulla corteccia infero temporale e successivamente quelle su V4). Sembravano dei neuroni che avevano una selettività quasi astratta.

Dalla slide, lavoro degli anni 80.

Vediamo un neurone infero temporale, con campo recettivo grande, che era completamente indifferente se venivano mostrati oggetti vari (utensili, bicchieri, penna, mela, banana) e invece era attivato in modo potente dall'immagine di un **volto**, o meglio sia di un volto che di un muso, perché poteva essere o il muso di una scimmia o il volto di un uomo (nella slide vediamo disegno di uno dei due ricercatori e d'altra parte si è cugini, tra noi e le scimmie c'è qualche differenza ma non cosi

mostruosa). È chiaro che ci accorgiamo che c'è il muso di una scimmia e la scimmia si accorge che c'è un volto umano. In entrambi i casi, l'attività è fortissima. E davvero una codifica selettiva di un volto o è qualche proprietà di bassissimo livello come un singolo segmento inclinato ad attivare questi neuroni? Si provarono a fare manipolazioni per vedere se poteva intendersi come una risposta derivante da qualche elemento locale anziché dalla figura nel suo complesso. La conclusione è che **è una risposta selettiva alla configurazione,** ad esempio va in questa direzione che il neurone scarica un po' meno ma è attivo anche di fronte a un volto schematico, cioè un volto che non ha nulla a che vedere con i precedenti dal punto di vista dei dettagli grafici, eppure è attivato pure da quello. Tutte le volte che si mostrano le immagini di qualcuno non riconducibile a un volto, il neurone è inattivo. Questo tipo di osservazione fece un clamore incredibile, perché sembrava andare nella direzione che potesse esistere una **"grand mother cell"**, cioè la selettività per "il volto della nonna". L'idea è che non solo ci sono neuroni selettivi per i volti ma selettivi per un particolare volto. All'inizio questo fu ridicolizzato, sembrava impossibile avere neuroni selettivi per tutte le cose che conosciamo perché vorrebbe dire che abbiamo una circuiteria pronta per far sì che un neurone esprima la selettività corrispondente. Questi neuroni sì esistono, ma non esageriamo! Cioè non esiste la grand mother cell, **sarà una codifica di popolazione**, cioè collettiva, di un **sum di neuroni** la cui attività aggregata corrisponde alla codifica di un particolare oggetto. Dopo anni, quest'ultima posizione ha ripreso molto piede: ora ci sono dati incontrovertibili (tra l'altro ottenuti anche sull'uomo) grazie alla registrazione dell'attività di singoli neuroni da questa regione di corteccia e anche da regioni limitrofe, incluso l'ippocampo e regioni di corteccia al confine tra ippocampo e corteccia infero temporale, in pazienti che stanno per essere sottoposti a intervento neurochirurgico come ad esempio per interventi di ablazione di un focus epilettogeno (pazienti sui quali si fanno registrazioni dell'attività cerebrale). Sono stati caratterizzati neuroni concettuali, **conceptual neurons**, perché non solo questi neuroni sono selettivi per un volto ma sono anche selettivi per una particolare persona. In un lavoro sperimentale veniva descritto un neurone selettivo per Halle Berry. Questo neurone è attivato solo ed esclusivamente dalle sembianze di questa attrice con posture, abbigliamento e acconciature diverse ma questo stesso neurone è attivato anche dalla scritta Halle Berry (**si passa quindi dalla visione ai concetti**) ed infine si attiva anche se qualcuno pronuncia il nome Halle Berry (**cioè si passa dall'udito alla visione**). D'altra parte il nostro riconoscere è un **riconoscere cross-modale,** cioè i diversi sensi si riuniscono, si congiungono. Siamo a un livello di rappresentazione che da percezione sconfina nella semantica. Non è che esiste "il neurone Halle Berry" ma sarà una popolazione di neuroni la cui attività aggregata corrisponde al concetto di questa persona. Oggi si ritiene che il grand mother neuron fosse una stupidaggine perché dava l'idea del singolo neurone rispondente al volto della nonna, ma si ritiene che sono solovpoche decine di neuroni (numeri piccoli!) la cui attivazione corrisponde all'attivarsi riconoscitivo del concetto "Halle Berry", per es.
<u>Abbiamo neuroni per riconoscere tutto quello che possiamo conoscere?</u> Problema teorico posto dai matematici, fisici e informatici che non fanno i conti con la realtà. E' corretto concettualmente ma non tiene conto della biologia perché è vero che siamo immersi in un mondo visivo con infiniti esemplari di oggetti, ma per noi questi oggetti non hanno tutti lo stesso significato. Lo sanno bene le persone che per lavoro usano la vista per valutare o giudicare qualcosa (es. Esperto che lavora in allevamento di polli che riconosce se un pulcino è maschio o femmina). Una cosa è il vedere da inesperto, un'altra è vedere da esperto. Se uno fa i conti con l'ecologia della nostra vita e del nostro percepire…ad esempio sappiamo che, per la specie uomo, il riconoscimento dei volti e di tutte le sue connotazioni rappresenta un valore straordinario: quindi è del tutto verosimile che **per i volti esistano possibilità di codifica sintetica ed estremamente efficiente** ma non per questo devono esistere per tutti gli oggetti, per tutti gli utensili che incontriamo nella nostra vita. Quindi, l'idea è che per alcuni oggetti potrebbe esserci un meccanismo estremamente sintetico ed efficiente di codifica affidato anche a popolazioni ristrette di neuroni, per altri stimoli che conosciamo meno, sui quali siamo meno esercitati, la visione è più **"piece meal",** cioè aggregando pezzi, quindi popolazioni più ampie di neuroni ciascuno dei quali dà un suo contributo e tutti assieme codificano

l’oggetto. Si ha cioè una codifica più a frammenti messi assieme che non una codifica olistica o di configurazione.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 26/3/2013 (1)

Lezione di fisiologia II del 26/03/2013

Sbobinatore: Viviana Framba

Revisore : Giulia Salandini

prof. Colazzi

Quindi sinteticamente cosa abbiamo visto riguardo la così detta **via ventrale**. Aumenta la tensione dei campi recettivi, il che significa che dal punto di vista dell’ attività del mio neurone si integra l’informazione proveniente da uno spazio (non si capisce). Questo significa anche che è scarsa o nulla l’informazione relativa alla posizione dello stimolo e invece si fa sempre più squisita e raffinata la selettività relativamente all’identità di un determinato oggetto.

Abbiamo anche visto che questi cambiamenti avvengono progressivamente. I campi recettivi sono piccoli quindi per definizione contengono una codifica spaziale retinotopica e la selettività è molto semplice. Siamo a livello delle cosiddette low level features, il vocabolario di base con cui si può descrivere uno stimolo visivo. Poi progressivamente queste cose si modificano fino ad arrivare alle porzioni terminali, culminanti della via ventrale dove troviamo in massima espressione questi avvenuti cambiamenti. I cambiamenti sono estremamente ampi, bilaterali grazie a collegamenti interemisferici.

Si dice che la codifica è fortemente invariante in relazione a posizione, angolo di visuale e grandezza fino ad arrivare a una selettività estrema.

Le **grand-mother cells**: le cellule selettive tra loro. Abbiamo visto che questo inizialmente è stato formulato più come un concetto provocatorio, faceva certo grande scalpore trovare un neurone così altamente selettivo, però la comunità soprattutto quella dei(non si capisce) ha reagito dicendo:” non pensiamo che ci sia un singolo neurone la cui attività codifica qualcosa di particolare. Questo è fuorviante e non è neanche così tanto plausibile e comunque anche i calcoli numerici ci dicono che questo non può essere”. Veniva posto l’accento su un problema che andava sotto il nome di **combinatorial explosion**, esplosione combinatoriale. Cioè se io considero un oggetto specifico, quanto è la propria nonna, con tutte le caratteristiche di colore, di forma, di grandezza,se si cominciano a prendere tutti gli oggetti che esistono sulla faccia della terra combinando le loro proprietà elementari, dovrei avere un neurone, nel caso estremo, per ciascun oggetto. Sicuramente il

cervello non funziona così, è invece *l'attività cooperante* di popolazioni neuronali che insieme partecipano alla codifica di un determinato oggetto.

Poi questa idea è stata molto rilanciata negli ultimi anni in relazione alla scoperta di quei neuroni che non si chiamano più grand-mother cells, ma addirittura si chiamano **conceptional neurons**, neuroni concettuali. Questi addirittura codificano e quindi sono attivi qualora vengano presentati formati visivi diversi di un determinato stimolo, concetto, individuo, persona come il volto ma anche il nome scritto (le parole Nome e Cognome) e addirittura integrino più modalità sensoriali perché collegano la modalità visiva e quella uditiva.

Un'altra considerazione è che gli argomenti utilizzati dai teorici, esperti di neuroscienze computazionali, non tenevano in detta considerazione un fatto: l'**ecologia della visione**. Cioè non è vero che ciascun individuo è egualmente esperto da un punto di vista delle sue capacità visive in relazione a tutti gli stimoli. Alcuni stimoli sono per ciascuno di noi estremamente familiari e in questi siamo degli esperti, mentre altri stimoli li vediamo, ma a mala pena li riconosciamo e comunque abbiamo capacità discriminative di analisi molto modeste.

Quindi in realtà vedere, percepire e riconoscere non è uguale per tutti gli individui, ma evidentemente è plasmato. Un po' dipende da

- fattori genetici (il prof. Dice come siamo fatti fin dalla nascita)
- dalla nostra esperienza visiva, su quali stimoli ci esercitiamo e quindi creiamo giorno dopo giorno una forte familiarità e su altri invece rimaniamo un po' inesperti.

Questo punto viene toccato nella lezione perché studi di letteratura recente dimostrano che la selettività neuronale agli ultimi stadi della via ventrale è quasi (non si capisce). Ci sono varie evidenze con vari approcci, metodologie ma tutti convergono nel dimostrare questo: cioè prendo un animale sperimentale ad esempio una scimmia, la sottopongo a un training di tipo visivo di riconoscimento di oggetti e poi scopro che la selettività neuronale nelle cortecce infero-temporali è stata plasmata da questa esperienza. Difficilmente può essere un'esperienza di 5 minuti, si parla di settimane, mesi di devozione verso un particolare tipo di stimolo. (È come se voi passaste dei mesi a guardare di ornitologia guardandovi le varie specie di uccelli diventereste espertissimi a riconoscere tutte le differenze e probabilmente metà del vostro lobo infero-temporale avrebbe neuroni selettivi per diversi tipi di uccelli).

Ci sono dimostrazioni sperimentali controllatissime che ci dicono che la selettività neuronale in queste cortecce è plasmata dall'esperienza.

Questo ci porta a fare altre due considerazioni:

1) vedere oggetti per noi *scarsamente familiari* significa poter codificare di più apprezzandone le caratteristiche attraverso un codice fortemente distribuito che investe *tanti neuroni*, ciascuno responsabile della codifica di qualche specifica proprietà dello stimolo. Quanti nessuno lo sa esattamente, forse qualche migliaia di neuroni. È una codifica affidata a un **codice di popolazione**.

2) sviluppare un’esperienza specifica protratta con determinati stimoli visivi. Ci sono evidenze che ci dicono che questo codice è affidata a un codice sparso fatto di *pochi neuroni* forse una decina. I numeri esatti non li sa nessuno, comunque sono bassi (nessuno pensa sia singolo perché se dovesse morire l’individuo tutto d’un tratto non riconoscerebbe più nulla, es: evento ischemico o un tumore cerebrale che danneggia un’ampia estensione di tessuto). Evidentemente c’è una robustezza di rappresentazione che non può accordarsi con l’idea che tutto sia affidato a un singolo neurone. Il tutto però è affidato a una piccola popolazione di neuroni. Il che vuol dire che questi hanno un’attività di scarica che è diventata squisitamente selettiva per una configurazione complessa, per un oggetto. Questo è sicuramente *influenzato dall’esperienza* attraverso meccanismi di apprendimento. Quindi si tratta del modo in cui vengono depositate le memorie visive.

In aggiunta a questo, ed è difficile trovare esattamente un confine, dobbiamo tenere conto che alcuni stimoli, come i volti umani, hanno un valore ecologico e adattativo strabiliante per l’uomo perché tutta la nostra vita è intessuta di relazioni fin dai primissimi giorni di vita. Basta vedere **un volto** per qualche decina di secondi oggi e quel volto non sarà mai più nuovo anche qualora una persona a distanza di tempo non abbia la consapevolezza esplicita, però di fatto l’attività evocata da quel volto visto precedentemente non è più la stessa. Sicuramente i volti sono a prescindere una classe molto particolare. Lo stimolo è molto complesso, ma è molto probabile che, al di là dei fenomeni di apprendimento , esista già un meccanismo per identificare i volti.

Sia nel cervello della scimmia sia in quello umano è stata dimostrata, con metodiche di imaging funzionale, l’esistenza di **macro-domini** (ancora c’è qualche dubbio sul fatto di chiamarle **aree corticali)**, sicuramente deputati specificamente all’analisi di volti. Regioni di corteccia all’interno delle quali tutti i neuroni sono selettivi per i volti e quindi rappresentano dei moduli corticali specializzati. Questo dato sulla scimmia rappresenta un unicum relativamente a una classe molto peculiare di oggetto visivo, invece nell’uomo, uno dopo l’altro, sono emersi un certo numero di questi macro-domini a funzione specifica e non è chiaro se vanno considerati come aree.

Il concetto di aree chiederebbe una definizione anche di tipo topologico. Il fatto di vedere che c’è una zona tutta completamente deputata all’analisi di volti non ci consente ancora di dire che è un **area**. Potrebbe essere un dominio insieme ad altri all’interno di un area per il resto omogenea.

-Oggi si parla di **FFA** (fusiform face area) *area fusiforme delle facce* che è stata la prima di tutte a essere individuata, ed è un macro-dominio. ‘Fusiform’ perché c’è un giro sulla faccia ventrale al confine tra lobo occipitale e temporale che si chiama ‘giro fusiforme’, ed è un’area infero-temporale.

-Un paio di anni dopo è stata individuata una **PPA**(para-ippocampal place area) *area para-ippocampale dei luoghi* . ‘Paraippocampale’ perché si trova sul giro omonimo affianco al giro

fusiforme, sempre sulla faccia ventrale dell'emisfero. E' stato visto che quest'area era attivata in modo altamente specifico da immagini di esterni, scenografiche (es: un palazzo, la facciata di un edificio, una fontana). Sembrava un'area specializzata all'analisi di luoghi esterni.

-Poi ha fatto molto scalpore l' **EBA** (extrastraiat body area) *area extra-striata nel lobo occipitale* ed è selettiva per le parti del corpo che non siano i volti. Questo per dire che sembrano esistere dei moduli corticali dedicati all'analisi di specifici oggetti.

Lesioni a varie porzioni della via ventrale, che è implicata nel riconoscimento di oggetti, portano a forme di **agnosia,** ovvero l'incapacità di riconoscere oggetti. Se esistono macro-domini specializzati per le parti del corpo e altro, ci si aspetta che ci siano delle agnosie corrispondenti con deficit specifici. Questa via ventrale, fondamentalmente, a quali altre parti del cervello proietta?

Le **interazioni** funzionali principali di **della via ventrale** sono:

- con *circuiti del lobo temporale mediale* implicati nei meccanismi della *memoria*. Cioè c'è un continuum dalla corteccia visiva infero-temporale alla corteccia terminale e a sua volta all'ippocampo. In pratica la corteccia visiva di questi livelli alti intrattiene un dialogo molto assiduo con parte dei circuiti della memoria, corteccia terminale e ippocampo, strutture del circuito libico implicate nei processi di memorizzazione. Si ritiene che grazie a questa interazione funzionale, le memorie visive poi si manifestino sotto forma di una selettività neuronale plasmata dalle esperienze visive di altro livello come la corteccia infero-temporale. La memoria si è generata grazie alle interazioni tra questi componenti, ma l'ingramma è depositato negli strati più elevati del circuito visivo.

- L'altra interazione funzionale molto stretta è tra *le cortecce visive infero-temporali e porzioni del lobo frontale* soprattutto *con la corteccia prefrontale*. Questa interazione, se pensiamo all' input dalla corteccia infra-temporale a quella prefrontale, ha il significato di trasmettere informazioni visive sulle quali possono basarsi **decisioni comportamentali**. (Es: vedo su un carrello un boccale di birra e un bicchiere di vino, li riconosco e poi a seconda dello stato motivazionale scelgo tra i due. Questo è un stimolo visivo che si deve tradurre in una decisione motivata dallo stato interno e una scelta.)

- D'altra parte l'interazione va anche in senso opposto *dalla corteccia prefrontale a quella infra-temporale,* e ha il significato **di modulare le rappresentazioni visive ad esempio a seconda dello stato attenzionale**. Essere in uno stato motivazionale orienta l'attenzione verso oggetti di interesse dato quello stato motivazionale. Questo si traduce nel fatto che dalla corteccia prefrontale originano influenze sulla via ventrale rendendo funzionalmente più salienti alcune rappresentazioni rispetto ad altre. (Se io ho fame e sete e cammino per una via del centro 'vedo solo' bar e ristoranti,

se invece voglio comprare un paio di scarpe vedo solo negozi di scarpe). Questo avviene grazie all’influenza di uno **stato motivazionale** sui meccanismi attenzionali e quindi sulle rappresentazioni visive.

La ***retinotopia*** qualcuno la vuole salvare dicendo che un po’ di gradiente spaziale lo si può trovare, ma fondamentalmente la nozione è che se si va ad esplorare tutta la corteccia infra-temporale, perché fondamentalmente cosa vuol dire la mappa retinotopica? Vuol dire che trovo che i campi recettivi si spostano con una regolarità. Se mi sposto regolarmente con l’elettrodo si spostano di conseguenza anche i campi recettivi. La nozione prevalente è che non si sposta nulla su campi recettivi enormi incentrati nel campo visivo. Ugualmente anche qui si parla di moduli colonnari. Un po’ perché è un concetto che riguarda tutta l’organizzazione corticale e poi perché c’è un’evidenza chiara correlata. Cioè che se io registro l’attività neuronale all’interno di una colonna, ovvero mi devo spostare e penetrare con l’elettrodo perpendicolarmente alla superficie (il concetto di colonna è che sia perpendicolare) e trovo che i tutti i neuroni che incontro attraversando tutti gli strati, anche 10-15, hanno tutti la stessa selettività. La selettività non è come per l’orientamento, ma è qualcosa di più complesso. Questo viene reso schematicamente con questa illustrazione.

(immagine)

Ho una colonna di questi ovali bianchi e neri, una colonna di geometrie semplici, una colonna di altre geometrie, una colonna delle mani e una di volti. C’è un’organizzazione colonnare su cui si gioca tutto. Quindi, se uno esplora non trova porzioni relative a parti diverse dello spazio visivo, cioè la retinotopia è sparita, trova solo colonne con selettività diverse.

Quando prima parlavamo di macro-domini per i volti, per le parti del corpo eccetera, è un po’ come dire che anziché avere una o poche colonnine è come se si fosse creato un territorio omogeneamente competente per una particolare classe di stimoli.

Accenniamo a uno **studio** che riguarda **l’imaging funzionale** nell’uomo e ci fa vedere (*immagine*) una cosa interessante che illustra un approccio generale per indagare, con metodi d’imaging ,le funzioni della corteccia cerebrale visiva ma non solo. Questo esperimento corrisponde alla misura con la risonanza magnetica funzionale, il così detto old signal, che è una misura dell’attività funzionale dei diversi territori corticali. Queste curve rosse che si vedono rappresentano il decorso temporale del grado di attività di una determinata regione corticale. Queste zone grigie corrispondono a periodi in cui viene presentato uno stimolo. Questi punti di minima corrispondono a periodi in cui non c’è nessuno stimolo. Questa figura è organizzata su 3 piani.

Il piano alto si riferisce al tipo di manipolazione eseguita dallo sperimentatore sullo stimolo.

A partire dall’immagine più a **sinistra** troviamo un’ **immagine nella sua completezza e riconoscibilità piena** (gattino).

Le **altre immagini** sono image **scrambled**, strapazzate come le uova. Si prende l'immagine originale in formato digitale la taglia e la sedimenta in un certo numero di **tasselli** più o meno grandi e poi li riassegna casualmente.

Questa che vedete affianco è l'immagine originale tagliata in **4X4** quindi tagliata in 16 tasselli poi riposizionati casualmente. In questo altro caso sono **8X8** dunque 64 e così via.

Il senso di questa manipolazione sullo stimolo è che ci sia *un passaggio dall'immagine intatta e riconoscibile a un'immagine sempre più frammentata e polverizzata* alla fine, dove però è venuta meno la configurazione d'insieme e la *relazione spaziale tra pezzi*. I *singoli elementi grafici* (i bordi, i colori) invece ci sono tutti perché non ho tolto elementi, ma ho tolto configurazione e struttura complessiva.

Questo è vero ma fino a un certo punto, perché se c'era un segmento lungo un tot, dopo la polverizzazione quel segmento non ci sarà più. È vero per livelli abbastanza bassi di scambling in cui le proprietà di basso livello sono conservate mentre la configurazione complessiva è alterata. Non si saprebbe che tutti insieme possono comporre se messi nel modo giusto una figura unica. Non ci sono grande differenze se vi imposto quest'immagine questa o quest'altra perché *elementi locali* come macchioline in bianco e nero o colorate, una zona più chiara o una più scura un bordino ci sono. Se invece un'area è implicata nella codifica di oggetti appena perdiamo la capacità di percepire qualcosa del significato, quest'area non dovrebbe più attivarsi o farlo meno.

In questo studio venivano mostrate immagini di questo tipo e confrontate le attività di due aree esemplificative, una che codifica *proprietà di basso livello* locali (low level features), e una che invece possiamo ritenere non proprio alla stregua delle cortecce infra-temporali ma di un'area corticale che potrebbe corrispondere *all'area D4 o all'area TEO* (infero-temporale posteriore) certamente non le infero-temporali anteriori. Questa è un'altra nomenclatura, LO non l'abbiamo mai sentita dire. Però nella nomenclatura delle aree corticali nell'uomo questa ormai è sancita. È un'area che si chiama LO (lateral occipital) è di livello intermedio lungo la via ventrale. Vediamo il funzionamento di queste due aree messe a confronto allor quando presento delle immagini intatte o degradate.

Emerge che l'area V1 risponde molto bene anche da stimoli sminuzzati, addirittura potrei vedere perfino un po' meglio quando lo stimolo è polverizzato. Si potrebbe pensare che questo sia un caos ma non lo è, perché come elementi locali **l'area V1** continua ad andare bella dritta. Il comportamento è molto diverso per **l'area LO** che ha una risposta molto ampia per il primo tipo di stimolo e piuttosto ampia anche per il secondo. Se si va a guardare attentamente all'interno si trovano dei pezzi riconoscibili, però il cervello fa fatica. Quando si arriva a questo livello di polverizzazione quest'area è molto meno attivata fino a non essere completamente attivata. Questo conferma ciò che si era immaginato sul ruolo di queste due aree.

Un ultimo aspetto è la **percezione cosciente**. Quello che abbiamo detto fin ora riguarda la percezione cosciente, si parlava di oggetti che riconosco però si può andare più nello specifico

andando a studiare l’attività di queste aree della via ventrale quando si cerca di dissociare l’analisi visiva dalla coscienza visiva.

Quando è che avviene questa dissociazione? Per quanto riguarda le immagini instabili, si può avere un input fermo, ma io sono consapevole ciclicamente ora di un oggetto ora di un altro. Se parlo in termini di analisi visiva, la rete visiva sarà più o meno costante, ma la mia consapevolezza percettiva e il mio vissuto interiore percettivo visivo non è costante andando in contro a fluttuazioni. Se io analizzo le aree infero-temporali mostreranno un attività costante, data la costanza dell’immagine visiva con degli oggetti e delle forme, o l’attività segue strettamente il contenuto di coscienza in quel momento?

Questo è un filone molto rigoglioso di studi negli ultimi 20 anni sia nella scimmia che nell’uomo. Mostriamo solo uno studio che richiede un’introduzione. Una volta quando si parlava di stereosi e di stereogrammi qualcuno di voi mi ha chiesto:” **Ma cosa succede se la coppia di immagini sono completamente discordanti?”.** Lo steroscopio mi permette di mostrare immagini diverse ai 2 occhi. Se io metto due immagini che non hanno nulla a che vedere una con l’altra (es: un volto da una parte e un ferro da stiro dall’altra) succede una cosa incredibile. Gli occhi devono essere entrambi aperti, l’input visivo arriva finche è monopolare nessuno lo disturba quindi è un caso in cui l’input proveniente dai due occhi accoglie punti corrispondenti, ma che raccontano due storie diverse. Quando dovrebbe avvenire fusione binoculare che cosa avviene? Avviene un fenomeno che ottenuto con un metodo diverso, ma assomiglia molto alla figura di Starling, ovvero ciclicamente si percepisce ora(non si capisce). Dunque **c’è un’immagine dominante e c’è un’immagine recessiva e queste si alternano con la stessa ciclicità** con cui si alternano la lettura e l’interpretazione di una figura di Starling. Mentre nella figura di Starling l’instabilità sta tutta nell’immagine percepita allo stesso modo dai due occhi*, in questo caso la discordanza c’è nell’input*, infatti *i due occhi portano due input completamente diversi*. Questo fenomeno va sotto il nome di **rivalità binoculare.** Due input non possono mettersi d’accordo e quindi si alternano, non c’è scappatoia. C’è una linea di ricerca florida su questo argomento, probabilmente sarà un meccanismo instabile per cui vince uno poi se vince per un po’magari si adatta all’attività e si indebolisce e poi prevale l’altro. Ora che sappiamo cos’è la rivalità binoculare concentriamoci sullo studio.

STUDIO

Prendiamo degli individui e uniamo questi osservatori umani e poniamoli in una situazione di rivalità binoculare. In particolare, su un monitor presento due immagini in semitrasparenza :il volto di una persona in rosso e un altro oggetto in verde.

Nella figura in alto vediamo uno stimolo di rivalità binoculare. Faccio indossare alla persona gli occhialini colorati per far vedere a un occhio uno stimolo su base cromatica e un occhio vede l’altro stimolo. La situazione è di rivalità, perché gli occhi sono tutti e due aperti, gli stimoli ci sono tutti e due e quindi l’input si verifica contemporaneamente per entrambi gli occhi. Se si va a chiedere all’individuo studiato cosa percepisce facendogli schiacciare un tasto con la mano dx quando vede

un immagine e con la destra quando ne vede un'altra, il soggetto ogni qualche secondo dice che cambia quello che percepisce. *Nel momento in cui avviene la pressione del pulsante vuol dire che c'è una fase di transizione, un passaggio di dominanza da un oggetto all'altro*. Poteva essere scelto qualsiasi tipo di stimolo ma siccome quando è stato eseguito questo esperimento si sapeva che c'erano dei moduli corticali, delle macro-zone selettive per particolari tipi di stimoli, ad esempio il volto che risponde alla FFA (area fusiforme delle facce) e un paesaggio che attiva invece l'area para-ippocampale dei luoghi. Per essere sicuri di fare le cose a modo prima di tutto predo un individuo e gli faccio una sessione di risonanza magnetica funzionale di base preliminare mostrando vari tipi di stimoli: volti, luoghi e anche altri oggetti. Poi vado a individuare con precisione in quegli individui dove è la zona specializzata per i volti e dove è la zona specializzata per i luoghi. A questo punto si dice che nel singolo individuo ho mappato la regione d'interesse. Per la metodica a disposizione è fondamentale poter lavorare su territori sufficientemente ampi. Dunque ho due territori corticali specializzati nell'analisi di quei due tipi di stimolo che è dato un input che è costante e che è fatto di entrambi gli stimoli dove però la percezione cosciente dell'individuo oscilla ne tempo. Questa è dominata o da uno stimolo o dal quell'altro. Queste due aree se rispecchiano l'input visivo che è sempre quello dovrebbero mantenere un'attività pressoché costante, se invece l'attività in queste aree correla con un contenuto percettivo cosciente dovrebbero andare in contro a fluttuazioni dove in un memento è attiva più una dell'altra e il momento dopo il contrario.

Questo in basso a sx è un grafico che mostra il grado di attività di risonanza per le due regioni d'interesse in funzione del tempo, e in particolare in relazione con i momenti che definiamo con il tempo 0, in cui si ha una transizione tra la visione della faccia dell'edificio e l'immagine del volto. Poi metto in relazione questi due eventi: il report di percezione cosciente dato con la pressione del pulsante e il corrispettivo a livello di attività nelle due aree corticali. Succede che in corrispondenza del fatto che l'individuo abbia visto il volto, c'è un'impennata della corteccia FFE; viceversa c'è una caduta libera di attivazione dell'area dei luoghi (il prof. fa un discorso confuso Ndr voleva dire che mostrando al soggetto studiato l'immagine della facciata della casa si accendeva viceversa l'area della corteccia che riconosce i luoghi). Quando si considerano queste regioni extra-striate della via ventrale la loro attività segue, almeno in parte, il contenuto di percezione cosciente. Non si può ritenere l'attività in queste aree il mero corrispettivo dell'input che raggiunge il sistema visivo. Questa affermazione resa più generale ci dice che è un continuum, ma questo è da dimostrare. Ci si aspetta che se l'individuo è sano, tiene gli occhi aperti e lo stimolo si ripresenta, a livello retinico qualcosa succederà di sicuro. A livello automatico le cose cambiano a seconda degli stati di veglia o sonno il cancello può essere aperto o chiuso (vi ricordate parlavamo dell'interazione da parte del nucleo reticolare talamico). Qui comunque stiamo considerando un individuo sveglio e se è sveglio il talamo funziona, le informazioni arrivano in corteccia e qui verranno elaborate secondo la specificità delle diverse aree. In realtà non è così, perché anche se considero l'individuo sveglio dove funzionano bene retina e talamo e le informazioni giungono in corteccia, il destino che avranno queste informazioni dipenderà dallo stato attenzionale dell'individuo ma anche da tutti quei fattori che modulano la consapevolezza percettiva degli oggetti. Non è solo questione di input, ma anche del fatto che quel determinato oggetto in quel momento corrisponda al contenuto percettivo della mia coscienza. (Sarà capitato anche a voi che in alcuni casi io sto guardando un oggetto, ma sto pensando a qualcos'altro). Quell'oggetto pur cadendo al centro del campo visivo non è oggetto di attenzione e non se ne è neanche pienamente consapevoli. In un caso del genere sappiamo che la codifica di quello stimolo è molto ridotta o addirittura assente a livello delle cortecce soprattutto quelle extra-striate.

Domanda

***D:** se si chiede all'individuo di concentrarsi sul volto in quel caso non partono degli input alla corteccia prefrontale che vanno a modulare l'attività ?*

***R:** lei sta dicendo quella che è la frontiera della ricerca in questo settore. In questi anni il filone specifico di interesse ha riparato esattamente a questo presupposto. Cioè la rivalità binoculare è un fenomeno indomabile, ma è proprio così o è possibile influenzarlo attraverso influenze di tipo attenzionale. Ci sono dati discordanti ma io credo che alla fine prevarranno i dati che dimostrano che c'è un influenza attenzionale sul fenomeno. Il fenomeno ha una sua dinamica però non esula del tutto dall'attività attenzionale. Di sicuro se lei viene sottoposta a questa stimolazione di rivalità binoculare e faccia attenzione alla casa purtroppo non vede solo la casa, ma vedrà tutte e due le immagini. Da questo si potrebbe dire che questo fenomeno è incoercibile. In realtà potrei vedere delle modificazioni ad esempio sulla ciclicità che potrebbe non essere più simmetrica. Prevale di più la casa rispetto al volto dunque ci sono delle influenze però questo non vuol dire che uno fa quello che vuole con uno stimolo.*

C'è un dato carino che si collega bene a quel che è stato detto prima. L'attività lungo la via ventrale come substrato della visione cosciente . Se dovessi dire la scimmia vi direi V1, V2, V4 e la corteccia infra-temporale nell'uomo la terminologia è un po' diversa è : V1,V2 ,LO secondo alcuni V4 e la corteccia infra-temporale si descrive nei termine di queste sottozone. Nel dire questo ho spiegato che intendevo che lo *stimolo è doppio ma la coscienza non è duplice, ma alternativa*. Si può fare una considerazione più ampia su questo discorso di visione cosciente e non cosciente senza il bisogno di entrare in un fenomeno un po' particolare come la rivalità bioculare. Ci può essere fenomeno di visione cieca il che dimostra che ci possono manifestazioni visive al di fuori della coscienza, che non è esattamente quello che vi ho detto ora della rivalità binoculare. Se uno volesse la stessa cosa dovrebbe chiedervi:" ci sono giudizi che ci dicono che c'è un'attività che corrisponde anche allo stimolo di cui in questo momento non sono consapevole?". Il rischio sarebbe quello, però stiamo parlando di questa stessa tematica: il vedere di per sé e il vedere cosciente.

C'è un esempio di una serie di dati che ci viene molto utile per parlare di questo tema: **vedere in modo cosciente o non cosciente**.

Il paziente che consideriamo è una paziente di origine italiana che è stata anche qui a Verona per farsi testare che ha una lesione cerebrale bilaterale da (non si capisce) ..è frequente che se la persona sopravvive che ne conseguano danni cerebrali di natura ipossica. Alcune regioni del cervello soffrono di più, alcune meno. In questa paziente il danno cerebrale sembra fatto apposta nel senso che è una lesione bilaterale che corrisponde all'area LO. La lesione è bilaterale quasi perfettamente simmetrica e situate nella zona LO, che è diventata atrofica per danno ipossico. Dunque è un danno alla via ventrale, alla via del riconoscimento. C'è una lesione alla via ventrale ma c'è di più, perché esistono le *sindromi da disconnessione* : possono avere anche delle aree del cervello intatte ma se non gli arrivano gli input giusti sono disconnesse e non possono espletare la loro funzione perché non gli arrivano gli impulsi che dovrebbero arrivare.

Quindi LO rappresenta si uno stadio intermedio della via ventrale, ma è chiaro anche che un suo danno completo o semi completo deafferenta anche la parte successiva di questa via. Possiamo dire che è un modello neuropsicologico cioè conseguente alla lesione di alterata funzione tra (non si capisce) e la via ventrale. Questa persona può essere studiata con test diversi più colloquiali, più formali altri invece più rigorosi, ma quello che emerge è che è incapace di riconoscere le forme

degli oggetti. Ci sono interi libri che descrivono il comportamento di pazienti con questi deficit se qualcuno volesse approfondire ce l'ho anche io questo libro. Questo deficit della capacità di vedere le forme è drammatico perché non si sa riconoscere. Esistono molti esempi. Uno può farti vedere una matita e il medico dice non ha deficit del campo visivo se va dall'oculista è tutto apposto ,non ha macchie cieche, non ha scotomi. Eppure se tu gli fai vedere la matita ma non la riconosce e magari dice se è uno spazzolino da denti. Cioè ha qualche elemento base poverissimo. In questi casi si può pensare che la paziente abbia una forma di demenza, ma se le fate toccare la matita la riconosce. Anche se vede una palla la riconosce. Una matita non gliela puoi fornire in via uditiva, ma solo via tattile o visiva, e visivamente non la sa riconoscere.

In questa diapositiva c'è illustrato il comportamento di questo paziente in due test messi a confronto e qui veramente ha dell'incredibile. Il test è stato eseguito in questo modo: siamo a livelli base della capacità di codificare le protoforme. La protoforma per antonomasia è l'orientamento di una linea. Io presento alla paziente una linea orientata con un banale apparato sperimentale con una pozione rotante che ha una fessura. Lo sperimentatore da dietro muove l'apparecchio e chiede alla paziente :"adesso dov'è la fessura? Verticale, orizzontale, verso sinistra, verso destra?" e la paziente risponde a caso. Lo sperimentatore posiziona la fessura con una certa inclinazione e chiede alla paziente di rispondere inclinando la tessera in modo corrispondente. La paziente fa a caso e *non mostra nessuna relazione tra la posizione della fessura e il posizionamento della tessera*. Questo è illustrato nella parte alta della figura. Poi viene messo a confronto il concorrente della paziente e un certo numero di soggetti di controllo. Lo sperimentatore mostra la fessura con inclinazioni diverse però per scopo illustrativo fa finta di allinearle tutte sulla verticale. Allo stesso modo riallinea tutte anche le risposte che gli ha fornito il paziente. Quando fa questo sui controlli (che vedete in alto a destra) non è vero che lo constata sempre verticale, ma lo riallinea per scopo illustrativo. I controlli dunque fanno un match perfetto, se gli si mostra la fessura verticale loro mettono la tessera perfettamente verticale. Se invece si guarda la relazione che c'è tra l'orientamento della fessura e il posizionamento della tessera in questa paziente vedo il caos assoluto. A questo punto l'idea geniale dello sperimentatore è nella parte bassa della figura perché a questo punto fa un altro tentativo. *Non chiede al paziente di dirlo a voce, non gli chiede neanche di indicarlo posizionando la tessera, ma gli dice semplicemente di imbucare la tessera nella fessura. In questo caso la paziente si comporta con accuratezza praticamente indistinguibile da quella dei controlli*. La cosa interessante è che l'input visivo è identico nel caso del perceptional matching e nel caso del posted. Anche il comportamento motorio sembra essere indistinguibile perché vuol dire saper posizionare la tessera con l'inclinazione giusta. Qual è l'unica differenza tra questi due? Che sembra così sottile da sembrare incredibile ,ma non lo sono. Infatti sono dati robustissimi replicati da molti studiosi. Il fatto è che il compito è diverso e a ben vedere anche *l'atto motorio* è molto diverso. Perché se a me viene chiesto, dopo che mi sia stato mostrato uno stimolo, di posizionare una tessera nei vari orientamenti dobbiamo renderci conto che la risposta è di natura simbolica. Io con un gesto simbolico sto dicendo cosa percepisco, sto dicendo: orizzontale, verticale, lato dx, lato sinistro. La risposta è di tipo simbolico c'è un termine standard scientifico tecnico che è un atto **motorio intransitivo se è fatto in questo modo.** Non è molto diverso dalla risposta verbale**.** L'altro invece, il posting, è un atto **motorio transitivo** perché io agisco sulla realtà. Lo stimolo visivo non è qualcosa che devo categorizzare e rappresentare come un simbolo, io agisco sullo stimolo visivo. È un atto motorio transitivo perché attraverso il movimento che significa porto il braccio verso la fessura e posiziono la tessera perché coincida con la fessura e io possa imbucarla. Questo è un gesto transitivo non essendo più di natura arbitrario simbolica. Avere questa regione corticale completamente fatta fuori rende l'individuo incapace l'individuo di riconoscere le forme elementari,

come una linea orientata, ma non impedisce che la stessa informazione visiva cioè l'inclinazione sia usata ai fini del controllo di un'azione motoria transitiva. La visione per l'azione. Un'azione non di tipo simbolico, ma di tipo transitivo, cioè diretta verso lo stimolo visivo. Quindi, questa sì che è un'evidenza come repling sight. Qui dunque, si evidenzia in forma positiva la dissociazione tra visione implicita ed esplicita. Se il soggetto viene testato in termini della sua capacità di vedere forme anche semplicissime in modo esplicito, cioè di essere consapevole e di poterle dichiarare a parole o con altri gesti simbolici, il paziente non ce la fa. Se invece l'istruzione richiede di eseguire un compito motorio transitivo guidato dalla visione le stesse informazioni sono disponibili. Se questa area è lesa come fa a essere disponibile? È disponibile a livello di altre aree che sono quelle di cui parleremo nella prossima lezione.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 27/3/2013 (1)

Fisiologia II e psicologia

27/03/2013

Professore: L. Chelazzi

Sbobinatore: Erica Invernizzi

Revisore: Giulia Sartori

La lezione precedente si è conclusa parlando della apparentemente paradossale dissociazione tra la capacità di INDICARE una forma o un orientamento e la capacità di FARE qualcosa: se alla persona si chiede "che forma è?", "Che orientamento ha?", non ce lo sa indicare; ma se le si chiede di fare qualcosa ci riesce.

Ciò ci suggerisce che l'elaborazione delle informazioni visive avvenga lungo vie e sistemi diversi, ciascuno organizzato gerarchicamente (come abbiamo già visto per la via ventrale). Le gerarchie non sono solo ascendenti (feed-forward), ma anche discendenti (feed-back). Non si tratta di attività istantanee, cioè tali vie richiedono un tempo per svolgere la loro funzione in quanto avvengono anche processi ricorsivi (con informazioni che vanno e vengono): l'informazione deve fluire dapprima sotto forma di effetti sinaptici, in seguito avvengono interazioni locali, laterali, eccitatorie e inibitorie, infine si rende necessario un rientro di attività, che probabilmente avviene più volte, per più cicli.

Alcuni studiosi ritengono che il meccanismo di riconoscimento degli oggetti sia prevalentemente affidato all'elaborazione ascendente, mentre altri insistono molto sull'importanza delle proiezioni rientranti (e quindi delle modulazioni che da ciò derivano).

LA VIA VENTRALE, LA VIA DORSALE E LA VIA INTERMEDIA

La via ventrale, di cui sono già stati esposti i dettagli, non è l'unica via: **secondo la visione classica ci sono due vie** (secondo altri studiosi le vie sono 3, o addirittura 4). Queste strane dissociazioni *[cfr caso Milner, ndR]* derivano dal fatto che l'elaborazione visiva non solo non avviene in una sola area (quindi se viene danneggiata quell'area non è compromesso tutto il processo), ma nemmeno lungo un singolo sistema di elaborazione. Pertanto emergono queste dissociazioni (o doppie dissociazioni) che sono importanti per il neuropsicologo che si interessa dei deficit manifestati dai pazienti neurologici, anche nell'ambito dell'elaborazione visiva.

Tornando ad analizzare il caso Milner, questo ci dice che è gravemente compromessa la visione e percezione di forme e protoforme (cioè le forme ridotte al minimo), ma non è compromessa l'azione guidata dal medesimo tipo di stimolo, perché quest'ultima dipende da altri circuiti. Tali circuiti sono quelli motori, ma anche le vie che elaborano l'informazione visiva mettendola a servizio del controllo del sistema motorio.

Volendo essere minimalisti *(Cfr slides 136, 137, 138)*, la via ventrale si snoda attraverso V1, V2, poi V4 e le regioni inferotemporali (già esaminata), mentre l'altra, detta **dorsale o occipito-parietale** attraverso MT, MST e altre regioni. Si può dire che una via diverge verso il basso, l'altra verso l'alto. Esistono varie formulazioni di questi schemi e in essi i nomi delle diverse aree possono variare: ad esempio invece di PIT, CIT, AIT ci sono TEO e TE. Nelle immagini più articolate e complesse si distinguono **tre vie principali**, di cui quella **intermedia** decorre lungo il solco temporale superiore: essa è collocata in mezzo, per rispettare i principi di economia di spazi e di tragitti da compiere, avvalendosi infatti di imput combinati provenienti sia dalla via ventrale che dorsale.

LA VIA DORSALE O OCCIPITO-PARIETALE

È stata considerata in vari modi: secondo alcuni è una via del DOVE in contrapposizione con la via del COSA; secondo altri è soprattutto una via del COME.

<u>La via dorsale come via del DOVE</u>:

Osservando lesioni localizzate in questo territorio in pazienti cerebrolesi e lesioni condotte sperimentalmente nell'animale, in particolare nella scimmia, non emergono deficit di riconoscimento ma **deficit nella capacità di localizzare**, cioè di esprimere dei giudizi di natura spaziale.

Per esempio, immaginiamo di avere un pannello su un monitor, con due lendmark (segnaposto). Prendo poi un terzo stimolo e lo posiziono variabilmente tra i due lendmark. Si chiede all'animale (a seguito di una fase di addestramento avvenuta prima di indurre la lesione) di toccare quello dei due landmark che presenta in quel momento lo stimolo più vicino. Questo può essere facile se posiziono lo stimolo molto vicino ad uno dei due segnaposto, ma posso anche rendere l'operazione più complessa mettendolo circa a metà strada: in questo caso l'animale deve fare una stima di distanza, di relazione spaziale. Nell'animale con una lesione nella regione dorsale-parietale vengono persi questi giudizi spaziali.

Sappiamo inoltre che i pazienti cerebrolesi con danno in questa regione hanno, oltre ai deficit di natura spaziale, anche marcati **disturbi viso-motori.** Per esempio, presento una lucetta su uno schermo e chiedo al paziente di indirizzare lo sguardo su di essa o di puntare il dito, oppure presento un oggetto tridimensionale e gli chiedo di afferrarlo con un movimento di raggiungimento e

prensione: osservo che il paziente è impreciso (in questo caso, il paziente chiude la mano troppo presto o manca l'oggetto, puntando nella direzione sbagliata). Il paziente è definito **ATASSICO**, cioè impreciso nell'eseguire un movimento guidato da uno stimolo visivo.

Da questo tipo di disturbi nasce l'idea di una via deputata all'elaborazione di natura spaziale.

Cosa si intende per spazio nel sistema visivo?

Si intende innanzitutto la **posizione sulla retina**; infatti il corpo genicolato, V1, V2 hanno una mappa retinotopica: quando si attiva un neurone in un certo punto della mappa, l'attività di quel neurone codifica una posizione spaziale.

Quindi a cosa serve una via specializzata per la posizione? I recettori codificano sempre per la posizione, (pur essendo vero che a livello della via ventrale la posizione non viene riportata fedelmente), quindi già agli stadi iniziali del sistema visivo, corticali e sottocorticali, la posizione è codificata, senza che sia necessaria una via apposita. Ma, quando parliamo di "posizione spaziale" dobbiamo tener conto che **la posizione di uno stimolo visivo non è assolutamente univoca**; per esempio: io ora ho una rappresentazione spaziale della stanza, tale che se diventasse completamente buio io saprei approssimativamente dove si trovano alcuni oggetti. Questa rappresentazione non è retinotopica, cioè se cambio direzione degli occhi, il soggetto che sto fissando non cade in emicampi diversi con differenti gradi di eccentricità: il soggetto ha una posizione stabile nell'ambiente. C'è quindi una mappa spaziale che perde il vincolo retinico. Questo lo capiremo meglio tra un po' nel corso della lezione. La codifica dello spazio è più complessa e variegata di quello che si intende quando si parla di mappa retinotopica, che semplicemente ci dice dove cade uno stimolo rispetto alla retina, in coordinate retiniche, in un sistema di riferimento retinocentrico. Quindi noi partiamo da una rappresentazione retinocentrica per giungere a quella spaziale. *(la distinzione tra visione retinocentrica e allocentrica viene ripresa più avanti più chiaramente, NdR).*

La via dorsale come via che analizza i segnali di movimento

Quella che stiamo considerando è anche la via competente nell'analizzare i movimenti delle cose, che possono essere di vario genere. Consideriamo la seguente dicotomia: un tipo di movimento è rappresentato da un oggetto che si muove e di cui posso valutare direzionalità e cinetica, un altro caso è rappresentato dai segnali di movimento che si generano nel momento in cui io mi muovo nell'ambiente. Anche quest'ultimo, infatti, è un segnale di movimento che il sistema processa ed elabora per scopi ben precisi. Quindi questa via è responsabile dell'analisi di segnali di movimento, si occupa cioè della **codifica di segnali di posizione statici e dinamici.** Da notare inoltre che tutto questo va inteso in termini tridimensionali : cioè la via è particolarmente attiva nell'**elaborazione di indizi di profondità.**

La via dorsale come via del COME:

Questa via è anche la via del COME. Cosa si intende per come?

È la via dove informazioni visive, opportunamente elaborate e codificate, sono trasformate, ovvero si integrano, si connettono, si collegano, in piani, programmi, progetti, intenzioni motorie. È una **via di raccordo tra l'elaborazione visiva e la pianificazione dell'azione**.

Abbiamo visto che lo spazio non è una cosa sola: possiamo infatti operare una distinzione tra:

- **codifica retinocentrica** dello spazio: l'oggetto cade in un determinato punto della retina, che cambia se muovo gli occhi. Posso quindi definire in quale punto speciale della mia retina è localizzato l'oggetto.
- **codifica allocentrica:** si riferisce ad un mondo esterno, cioè al fatto che ogni elemento ha una posizione assoluta nello spazio, che non muta quindo io muovo gli occhi

  Allo stesso modo, si possono individuare più sistemi, moduli e regioni corticali, deputate a svolgere questo compito per specifiche e diverse azioni motorie.

Inoltre, in relazione ad un oggetto visivo possiamo svolgere diversi tipi di azioni a seconda dell'effettore, ad es. deambulare verso l'oggetto, indicarlo, lanciarvi qualcosa contro, compiere una atto di prensione, osservarlo con gli occhi, prenderlo con la bocca (cosa che in realtà si è un po' persa nel corso dell'evoluzione) ecc... Queste azioni che abbiamo descritto non costituiscono semplicemente un elenco: sono azioni essenzialmente diverse (ma lo si vedrà meglio oltre quando si tornerà nel merito di questo argomento).

Fino ad ora si è fatta una panoramica in cui abbiamo trovato:

- codifica molteplice dello spazio
- elaborazione del movimento
- controllo dell'azione

Analisi del movimento:

Partiamo dall'analisi del movimento: se in un individuo ha luogo una lesione bilaterale che colpisca il territorio dove si trova MT, confinante con MST, (NB: in alcuni casi si parla di V5 riferendosi a MT, e se si intende MT più MST si parla di V5+), il paziente presenterà **ACHINETOPSIA**, cioè una agnosia per il movimento. I soggetti non hanno difetti per il campo visivo, né per il riconoscimento delle forme (se li avessero si parlerebbe di **AGNOSIA** di qualche tipo), né per il riconoscimento dei colori (nel qual caso il soggetto viene detto **ACROMATOPSICO**).

Il soggetto achinetopsico non apprezza il movimento degli oggetti; non solo ha difficoltà a capire quale sia la direzione del movimento, ma addirittura non ha la percezione che qualcosa si stia muovendo; il mondo è sempre fermo, con conseguenti enormi rischi e disturbi nella vita quotidiana.

Qualcosa di analogo può essere fatto sperimentalmente nella scimmia in cui è sufficiente una lesione unilaterale (con l'accorgimento che poi si effettui una verifica lateralizzata delle prestazioni dell'animale, cioè sull'emicampo opposto rispetto a quello affetto dalla lesione). Per capire l'efficienza del sistema nel rilevare segnali di movimento *(cfr. slide 139)* si esegue solitamente il seguente test standard: si crea una finestra circolare in un monitor, con uno sfondo nero e dei pallini luminosi, che devono essere programmati in modo tale da seguire traiettorie lineari indipendenti e casuali. Dopo un po' i pallini escono dal monitor ma vengono sostituiti da nuovi pallini che entrano nel display circolare, in modo tale da aver un numero fisso di pallini nella finestra (il numero varia in base alla densità che si desidera ottenere).

Se i pallini si muovono tutti in direzioni casuali, cioè creo un "random dot pattern" cinetico (insieme di pallini bianchi su sfondo nero o viceversa) e chiedo a un individuo achinetopsico umano o scimmia

di indicarmi la direzione di movimento, non può rispondermi, perché stiamo parlando di un segnale di movimento netto che l'individuo non riesce a rilevare.
Quale dev'essere il grado di correlazione tra i pallini presenti, cioè tra i "dots", perché un individuo privo di lesioni riesca a rilevare un segnale di movimento coerente e quindi indicarlo senza problemi? È bassissimo, basta che anche meno del 5% dei pallini si muova in modo coerente perché un individuo normale riesca ad indicare una direzione netta di movimento che emerge dal complesso. La prestazione è praticamente identica in un uomo normale e nella scimmia, addirittura è leggermente migliore quella della scimmia (come avviene per molte prestazioni visive).

Il discorso appena fatto è illustrato nelle curve presenti nella slide 139, alcune facenti riferimento alla scimmia, altre all'uomo.

Non è importante considerare tutta la curva, che è dipendente da molte variabili, ma possiamo estrapolare che il livello ottimale perché il soggetto riesca ad individuare la direzione netta di movimento risulta essere pari al 2-3-4% di correlazione (numero di pallini che si devono muovere coerentemente) sia nell'uomo che nella scimmia.

Ammesso che ne siano capaci, sia la scimmia cerebrolesa che il paziente con danno cerebrale hanno bisogno di una coerenza del 100% per individuare la direzione del movimento (tutti i pallini devono aver la stessa direzione). Sono quindi estremamente deficitari nell'estrarre un segnale di movimento anche quando esso è estremamente potente.

Da ciò si desume che le aree MT e MST, che sono considerate da un punto di vista funzionale in stretta sinergia, sono di fondamentale importanza per l'elaborazione di segnali di movimento e per la loro integrazione nello spazio. Qui stiamo parlando di un segnale complessivo che emerge da tanti stimoli che si muovono, quindi è necessaria una integrazione tra di essi.

In questa area corticale, infatti, la quasi totalità dei neuroni è selettiva per la direzione di movimento e per la velocità. Ovviamente questi neuroni rispondono bene anche se un singolo oggetto si muove in una certa direzione attraverso il campo recettivo: l'esperimento sopra descritto implica una operazione più sofisticata e complessa di estrazione di un segnale direzionale di movimento anche in mezzo al "noise", vale a dire che il segnale è "diluito" nel display e deve essere ricavato attraverso operazioni di integrazione. Ma, ammesso che la direzione sia quella giusta, i neuroni rispondono anche al movimento di un singolo oggetto. Se un display ha un solo oggetto che si muove la coerenza risulta essere 100% non essendovi nulla che la contraddica (non c'è noise).

Molti dei neuroni dell'area MT sono anche selettivi per la disparità retinica: questa circuiteria è coinvolta non solo nella codifica del movimento sul piano (come sullo schermo di un computer) ma anche in quella di un movimento che corre su una traiettoria di profondità *[cioè sono sensibili al movimento nelle tre direzioni dello spazio, inclusa la profondità, NdR]*.

- Quando un oggetto mi si avvicina con traiettoria obliqua c'è una componente di movimento di profondità ma anche di movimento sul piano.
- Nel caso in cui un oggetto segua una traiettoria completamente perpendicolare, la componente di movimento sul piano si azzera, e ho solo un avvicinarsi o allontanarsi. In realtà devo innanzitutto considerare se sto tenendo fermi o meno gli occhi: se tengo gli occhi fermi, ancorati su un punto, nel momento in cui l'oggetto si muove perpendicolarmente alla linea del mio sguardo, rispetto alla linea dei due occhi ha una piccola componente di traslazione laterale. Questa componente invece diventa zero se io mantengo lo sguardo fisso sull'oggetto che mi si avvicina, in quanto l'oggetto risulta essere il mio punto di fissazione. In questo caso

l’oggetto cadrà sempre nei medesimi punti, cioè i neuroni coinvolti rimangono sempre gli stessi.

Lasciamo momentaneamente da parte il caso dell’oggetto che si muove con traiettoria perpendicolare per approfondire un altro aspetto.

Considero il caso di uno stimolo visivo che si muove nello spazio. Il mio sistema visivo mi permette di codificarne traiettoria e velocità. Spesso però quando un oggetto si muove nell’ambiente, io lo fisso. Quindi so che si sta muovendo per es. a destra o sinistra, e ne apprezzo la velocità, ma io lo fisso con gli occhi, quindi da dove origina il segnale di movimento visto che il segnale si muove rispetto allo spazio ma non rispetto alla mia retina? Questo “meccanismo di inseguimento lento” di un oggetto ed è precisissimo, quindi il segnale di movimento sulla retina va praticamente a zero, residua solo un po’ di noise .

Come fa ad esistere una percezione di movimento nel momento in cui io inseguo con lo sguardo un oggetto e quindi il segnale di movimento sulla retina si azzera?

1. La prima ipotesi è che cambi lo sfondo, ma in realtà questo fenomeno si verifica anche quando lo sfondo non c’è. Si può infatti creare una condizione limite, utilizzando una parabola opalescente, tutta debolmente illuminata, che copre l’intero campo visivo e che dà un’omogeneità che elimina qualsiasi elemento di strutturazione dello sfondo. Anche in questo caso io percepisco il movimento durante il meccanismo di inseguimento lento eppure non ho elementi di strutturazione dello sfondo a cui riferirmi. Anche quando c’è la strutturazione dello sfondo, se io sto inseguendo un oggetto verso sinistra, e il problema è codificare il movimento di quell’oggetto, lo sfondo si sta muovendo in direzione contraria, quindi dovrei metter un -1 (meno 1), invertire cioè il segnale di movimento dello sfondo per farlo diventare segnale di movimento di quell’oggetto. Sarebbe molto complesso perché il modo in cui si muove lo sfondo dipende anche da come è organizzato tridimensionalmente.
2. C’è quindi un altro meccanismo che risolve il problema: sui meccanismi di codifica della direzionalità e velocità del movimento rientrano segnali oculomotori, noti con due nomi: il primo è “**efference copy**” (copia efferente), in quanto una copia del comando motorio viene dirottata a questi centri di elaborazione visiva perché, nel momento in cui il movimento dello stimolo rispetto alla retina approssima a zero, questi segnali ugualmente permettono la codifica del movimento dello stimolo; in pratica sommano il movimento dello stimolo sulla retina al movimento degli occhi. L’altro temine è “**corollary discharge**”, cioè scarica corollaria, ma in pratica si riferiscono alla stessa cosa. C’è quindi un'<u>integrazione tra un segnale motorio e un segnale percettivo-visivo</u> per avere al netto un segnale di movimento dello stimolo rispetto al cranio. È un segnale di codifica che si equivale nel caso in cui gli occhi restaio fermi e il segnale si muove nel mio campo visivo (l’oggetto si muove rispetto alla retina) e nel caso in cui io insegua il segnale con gli occhi (l’oggetto è fisso rispetto alla retina ma si muove rispetto al cranio), anche se dal punto di vista retinico la situazione è molto diversa. Ciò che rimane costante nei due casi appena considerati è il movimento dello stimolo rispetto al cranio.
3. Se a muoversi è anche la testa si usano segnali di copia efferente di occhio più testa. In pratica diventa la codifica di un segnale di movimento di un oggetto rispetto a quello che non si sta muovendo, che in genere è il tronco (o il corpo).
4. Nel caso in cui si muova anche il tronco, non c’è più alcun riferimento spaziale stabile sul corpo, l’unica possibilità è riferire il movimento dell’oggetto rispetto all’ambiente circostante.

NB: se si muovono solo gli occhi: si dice “muovo gli occhi”, se si muovono occhi+testa: si dice “muovo lo sguardo”.

Quindi MT e MST sono coinvolte nell’elaborazione di segnali direzionali e di velocità nelle tre dimensioni e rappresentano le aree nelle quali si integrano segnali visivi in senso stretto, quindi retinici, con segnali in copia efferente per i motivi appena descritti.

MT riceve proiezioni dirette perfino da V1, dando vita ad una rotta molto rapida di elaborazione, ma riceve anche proiezioni da V2. Da MT originano poi proiezioni dirette per MST, che gli sta accanto.

Quando si parla di segnali di movimento, o si tratta di movimenti degli oggetti nell’ambiente, che noi apprezziamo tenendo gli occhi fissi, o muovendoli per seguire l’oggetto, oppure si tratta di segnali globali di movimento che insorgono quando noi ci muoviamo rispetto all’ambiente. Sembra che **MST** (suddivisibile in sottoterritori MSTc e MSTp) sia specializzata nell’analisi di quest’ultimo caso, e quindi del cosiddetto “**optic flow**” (flusso ottico), che è il **pattern di movimento dell’intera scena**. Questo avviene in moltissime situazioni: siamo bombardati da segnali di flusso ottico ad esempio quando guidiamo, camminiamo, corriamo, se ruotiamo nell'ambiente (al momento consideriamo solo i segnali di natura visiva, non quelli vestibolari).

Un esempio molto evidente di flusso ottico è quello che si usa in computer graphics, per generare l’idea di movimento: l’efficacia della simulazione grafica consiste nel fatto che il soggetto è fermo, ma si muovono i pallini sullo schermo con un pattern di flusso ottico preciso, come li vedremmo se ci stessimo muovendo noi nello spazio. Il particolare tipo di flusso ottico utilizzato per generare questa sensazione è il “**flusso ottico in espansione**” o “expanding optic flow”, in quanto si espande da un punto corrispondente all’orizzonte, cioè dal punto più lontano che il soggetto riesce a vedere quando si trova in un certo spazio. Se invece si fa marcia indietro in uno spazio, si crea un **flusso ottico in contrazione**, in cui i punti si muovono verso un punto all’orizzonte. Quel pattern di flusso ottico contiene anche un altro tipo di informazione: oltre a dirmi se sto andando avanti o indietro, mi dà informazioni sulla traiettoria. Basta rendere asimmetrico o tra i due lati destro/sinistro o tra i due lati alto/basso il pattern di movimento, in modo che i pallini si espandano più rapidamente da una parte rispetto che dall’altra, per avere la sensazione che la traiettoria sia deviata. Infatti, se in uno spazio simmetrico devio leggermente la mia direzione, il flusso ottico non sarà più simmetrico, cioè i vettori di movimento sui due lati della scena non sono più comparabili, diventano asimmetrici. Tutto questo viene fortemente attribuito a MST.

Vediamo la fotografia *(Cfr. slide)* scattata da una persona che sta correndo: questa genera l’impressione del movimento in quanto le impressioni dinamiche, che qui si vedono come immagine mossa, sono minime al centro e maggiori alla periferia. Questo è il pattern di flusso a cui riferivamo sopra. Queste informazioni nella realtà ci aiutano per esempio a mantenere la traiettoria, perché basta una lievissima variazione in un ambiente strutturato perché questa deviazione venga rilevata come un segnale che può generare eventualmente una correzione dell’attività motoria.

Perchè possiamo dire che i neuroni MST sono competenti in materia?

1. Una lesione in MST rende un animale sperimentale gravemente deficitario nell’apprezzare questi stimoli, cioè nel valutare il movimento spaziale
2. Registrando l’attività di scarica dei neuroni MST si riscontra che essi sono altamente selettivi per determinati pattern di flusso ottico

Il flusso ottico non è però solo in contrazione o in espansione: può essere anche in rotazione.

Un'ultima cosa da aggiungere riguardo MT e MST, è che, analogamente a quello che succede nella via ventrale, anche qui si ha un **progressivo ampliamento dei campi recettivi**: mentre i campi recettivi di MT sono abbastanza grandi, paragonabili a quelli di V4, ma non grandissimi (non come quelli per es. delle cortecce inferotemporali), i neuroni in MST hanno campi recettivi estremamente grandi, e prevalentemente bilaterali, proprio come le cortecce inferotemporali.

Si era in precedenza detto che i campi recettivi grandi servono a costruire una rappresentazione selettiva per la forma dell'oggetto, invariante rispetto a posizione, rotazione, grandezza, etc.

Qui servono invece a **poter estrarre un segnale globale di flusso ottico**: il singolo neurone, in analogia alla forma (come se costruisse una forma), costruisce un pattern complessivo di movimento, una configurazione d'insieme.

Anche i neuroni in MT integrano in una certa misura, ma in uno spazio molto più ristretto. Possono ad esempio estrarre un segnale di movimento disperso in mezzo al rumore con una certa dose di acuità .

L'immagine *(Cfr slide 141)* fornisce una rappresentazione più fedele all'anatomia di cervello di scimmia visto dalla superficie laterale, poi da quella mesiale. Le zone colorate corrispondono alla corteccia visiva, sia sulla superficie laterale che mesiale. Quello che vi è rappresentato è una raffigurazione a piatto, bidimensionale, dell'intero mantello corticale dell'emisfero destro dell'animale, in cui si vede la cartografia completa, omnicomprensiva, di quell'emisfero. Vi sono rappresentate tutte le aree corticali fino ad ora note di un emisfero di scimmia: quelle colorate rappresentano le aree visive, quelle non colorate, aree diverse, come le aree somestetiche, i territori motori, etc. Ma è una visione distorta: si vede V1, che è l'area corticale più estesa, V2 davanti, V4, e il territorio inferotemporale, MT e MST, poi vi sono TA, LIP ,VIP, ecc.. che corrispondono ai territori parietali in senso stretto.

Queste ultime regioni parietali rappresentano un po' il culmine delle vie dorsali, in analogia alle porzioni più anteriori rostrali della via ventrale.

Cfr slide successiva: lo schema rappresenta la stessa immagine appena descritta trasformata in diagramma di flusso, con tutte le aree note, con tutti i moduli corticali, collegati tra loro. I collegamenti sono stati dimostrati con metodi anatomici.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 27/3/2013 (2)

Sbobinatore: Vera Pizzo

Prof. Leonardo Chelazzi

AFTER EFFECTS

Si tratta di effetti postumi, rientrano negli effetti distorsivi della percezione conseguenti all'esposizione per un certo periodo di tempo a un determinato stimolo sia di movimento (motion after effects) che di colore (colour after effects).

In alcuni motion after effect viene utilizzato uno stimolo di flusso ottico.

Il più celebre si chiama waterfall illusion, l'illusione della cascata. Se uno guarda l'immagine di una cascata (vera in un movie o artificiale creata con computer graphics) per qualche secondo e poi viene mostrata un'immagine ferma di quello stesso oggetto, in cui non c'è più movimento, si ha la sensazione che la cascata vada in su. Cioè c'è la prevalenza della direzionalità opposta, perchè il fenomeno è dovuto ad un adattamento dell'attività nervosa corrispondente a quel movimento che ho visto per qualche secondo. Siccome si adatta, si indebolisce e poi quando guarderò l'immagine statica prevarrà la direzionalità opposta.

Questo ci fa capire che la codifica delle direzionalità del movimento avvengono attraverso meccanismi antagonistici, push-pull, ovvero la direzionalità destra e sinistra sono in contrapposizione.

Se io abituo, stanco una di queste direzionalità, di fronte all'immagine statica c'è la percezione che invece ci sia un segnale di movimento, quell'altro.

es. contrazione della foto

Dopo aver fissato per alcuni secondi un'immagine che presenta un movimento centrifugo, in espansione, alla visione di una foto si avrà la sensazione di una contrazione della foto stessa.

Se uno è esposto per 10-20 secondi a uno stimolo, qualunque esso sia, gli after effects ci sono.

Se viene fissato uno stimolo rosso e poi uno grigio, quello grigio apparirà verde, ovvero del colore complementare.

Nel caso dei motion effects che presentino uno stimolo in espansione, sembra strano che vi possa essere una contrazione-alterazione della forma quando viene presentato lo stimolo immobile.

Questo è possibile perché i due sistemi, quello ventrale e quello dorsale non sono indipendenti, c'è un'interazione molteplice, multiforme fra questi due sistemi.

La forma può emergere non solo da segnali stereoscopici, come abbiamo già visto, ma anche dal movimento.

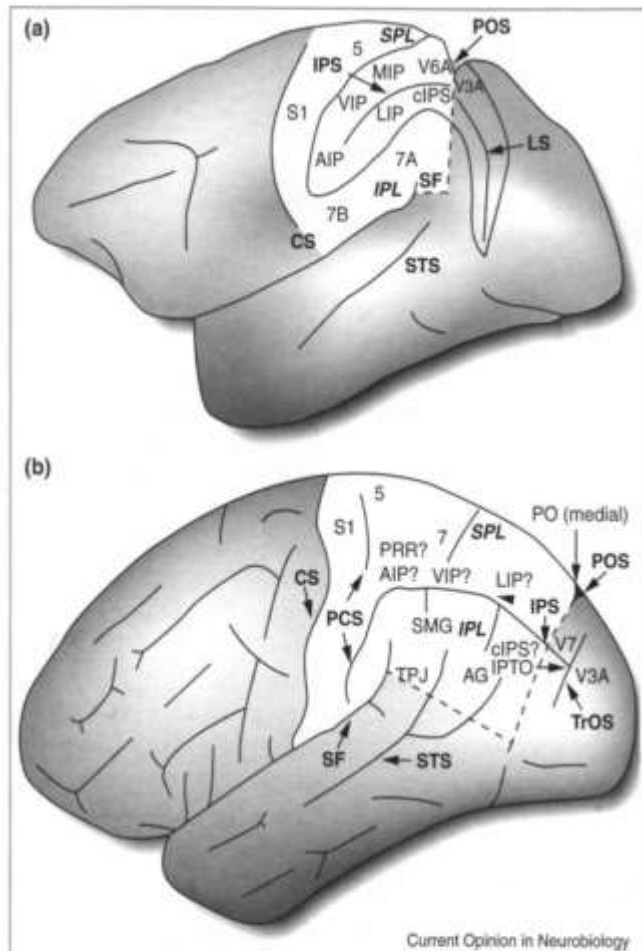
Se in un random dot pattern, un insieme di punti, faccio in modo che alcuni si muovano in modo coerente rispetto agli altri, questo mi permette di cogliere un segnale di movimento coerente sostenuto dai punti che si muovono in modo coerente (gli altri punti possono muoversi a caso). Inoltre, se questi punti che si muovono cadono all'interno di un perimetro ben preciso, possono far emergere anche un bordo – bordi cinetici. In pratica creano il contorno di una figura, figura cinetica, solo perché all'interno del bordo le cose si muovono secondo un certo pattern e al di fuori con un altro. Il bordo non c'è ma il movimento coerente di una serie di punti individua il bordo.

es. uomo che cammina, oltre ad essere una figura cinetica individuata da 15 punti che si muovono, è anche bistabile. È una biological motion.

È movimento che genera il riconoscimento di forme.

AREE INTRAPARIETALI

Abbiamo parlato dei sistemi dorsale e ventrale, abbiamo accentuato la distinzione salvo poi dire che interagiscono. Un altro esempio di tale interazione è che i segnali stereoscopici sono prevalentemente di pertinenza dorsale, perché ci servono a sapere dove si trovano gli oggetti, quindi il dove, però servono anche ad apprezzare la volumetria degli oggetti, quindi al loro riconoscimento e in questo senso quei segnali vengono sfruttati anche a livello della via ventrale.

Quello che ci resta da discutere è, relativamente alla via dorsale, il ruolo funzionale di una serie di regioni, di aree, parietali, in particolare della **porzione posteriore del lobo parietale**.

Questa immagine mette in relazione l'organizzazione di questi territori, queste aree, nella scimmia e nell'uomo.

Alcuni tipi di informazione, come studi anatomici, studi con microelettrodi si fanno sulla scimmia, salvo rarissime eccezioni, sull'uomo si studiano gli effetti delle lesioni, si possono fare studi di brain imaging però la risoluzione è bassa, non si capisce bene cosa succeda in un determinato territorio, sono informazioni più grossolane. Riuscire a mettere in registro l'organizzazione anatomo-funzionale della scimmia e dell'uomo ha sempre un grande valore. Ovviamente questo parte dall'assunto che vi sia una forte omologia nella struttura, nell'organizzazione cerebrale della scimmia e dell'uomo.

Quando si parla di corteccia parietale ci si riferisce a quella posteriore, questo naturalmente nel caso del sistema visivo, quella anteriore è infatti corteccia somatosensoriale.

Nella scimmia si tratta di un territorio molto esteso, all'interno, sui due lati del solco intraparietale (nell'immagine il solco è aperto), chiuso nella profondità del solco. In tale territorio sono presenti diverse regioni tra cui V6A, MIP, VIP, AIP, LIP, cIPS, tutte queste sono aree corticali che hanno tutta una serie di elementi, connettività, proprietà neuronali, citoarchitettura.

Si considera anche il lobulo parietale inferiore, cioè le aree 7A, 7B, prevalentemente 7A.

Questo è territorio visivo, secondo la vecchia nomenclatura associativo, secondo quella nuova extrastriato a livello parietale.

Si tratta di aree nelle quali la codifica visiva, in particolare la codifica di determinate proprietà visive, viene messa a disposizione, viene collegata ad un'azione motoria. Tanto è vero che, nonostante il fatto che si tratti di aree visive perché sono attivate da stimoli visivi, nonostante si tratti del lobo parietale, molti autori presentano tali territori assieme a regioni della corteccia frontale, poste davanti alla corteccia motoria primaria, cioè alle cosiddette cortecce premotorie. Infatti queste aree (premotorie e visive del solco intraparietale) sono collegate in modo strettissimo e bidirezionale le une con le altre.

Quindi si può dire che a livello di queste aree motorie vengono confezionate informazioni visive su cui basare la guida delle azioni e questo avviene proprio grazie all'interazione stretta tra le regioni parietali e quelle premotorie a livello frontale.

Perchè vi sono varie aree premotorie VIP, LIP, AIP, MIP? Ci si poteva aspettare che questa funzione fosse di carattere unitario ma invece non è di carattere unitario perchè sono molteplici i tipi di azione che possono essere effettuati.

IP sta per intraparietale

L sta per laterale perché LIP si trova sul banco laterale

M sta per mediale

V sta per ventrale perché si trova proprio al fondo del solco intraparietale

A anteriore

quindi sono tutte intraparietali in parti diverse all'interno del territorio corticale dentro il solco

Area LIP – intraparietale laterale

E' un'area parietale di <u>elaborazione visiva con compiti già premotori</u>. Si utilizza il termine premotorio nonostante ci troviamo in un'area visiva perchè se si registra l'attività neuronale a livello di quest'area si trova che i neuroni sono attivati non solo da stimoli visivi (anche semplici, come un flash di luce che cade nel suo campo recettivo) ma scaricano anche in relazione ad un movimento oculare. Questo non perchè il movimento oculare generi un'effetto visivo, una conseguenza visiva. Questi neuroni mostrano <u>attività visive e motorie</u> (di natura motoria) e questa attività motoria è in relazione al movimento oculare-saccadico verso il campo recettivo. È proprio come se si legasse, anche spazialmente, la codifica di un punto dello spazio, cioè il bersaglio di un movimento oculare, e l'atto motorio, ovvero il movimento saccadico per portarvici la fovea, per raggiungerlo con gli occhi.

Si tratta di generare segnali nervosi che porteranno l'occhio verso quel bersaglio. Per fare questo l'area LIP deve interagire con altre parti del cervello (circuiti oculo-motori), però sicuramente già a questo livello si genera un segnale premotorio per il direzionamento dello sguardo verso un punto preciso dello spazio. Quindi si tratta di un comando che non può prescindere dalla codifica di quel punto nello spazio, deve <u>esserci una codifica spaziale</u>. Dunque si potrebbe dire che questo neurone risponde ad uno stimolo che cade all'interno del suo campo recettivo e quindi come valeva per la retina,... se attivo un neurone questo codifica anche una posizione dello stimolo nello spazio. Cioè la codifica spaziale è data dal fatto che un neurone ha un campo recettivo delimitato, quindi se lo stimolo cade in quella regione dello spazio è attivo quel neurone.

Quale sarà il tipo di codifica spaziale di questo stimolo? Quale sarà il sistema di coordinate di riferimento? Sarà una rappresentazione retino-centrica o di qualche altro genere?

Fino a prova contraria sembra vada benissimo una <u>codifica retino-centrica.</u> Infatti se sto fissando da qualche parte e compare uno stimolo in un punto della retina, quello che devo fare è spostare la fovea dove si trova quel punto e quel punto è descritto in coordinate retiniche, quindi rispetto alla fovea, ai meridiani. Nei neuroni dell'area LIP la codifica dello spazio appare quindi retino-centrica. L'unico problema è questo:

Se sto fissando un punto e ad un certo momento compare uno stimolo 10° a destra, dopo averlo visto, compio un movimento saccadico verso esso, e tra la comparsa dello stimolo e il movimento vi sarà una latenza di circa 200 ms. L'occhio va lì con grandissima precisione, la saccade da eseguire sarà 10° a destra della fovea, questo è compatibile con la codifica retino-centrica.

Diverso è il caso in cui vengano mostrati <u>due stimoli in sequenza</u>, non simultaneamente, e venga richiesto di fare due movimenti saccadici in sequenza. Questi stimoli sono brevissimi flash e il primo è posto 10° a destra, il secondo 10° sopra il primo stimolo. In questo caso, l'idea di trasformare una codifica spaziale retino-centrica in un comando motorio non è compatibile perchè quando si è visto il primo e poi il secondo stimolo ancora non ci si è mossi. Quindi la codifica del secondo stimolo risulta essere un vettore saccadico che non corrisponde a nessuna posizione di stimolo in coordinate retino-centriche. Infatti se si seguissero le coordinate retino-centriche determinate dopo la visione dei due flash (determinate quindi da fermi, prima di aver compiuto la prima saccade), la saccade codificata per il secondo stimolo, siccome per compierla si parte dalla posizione del primo stimolo, non corrisponde al punto del secondo stimolo. In coordinate retino-

centriche il vettore per il secondo stimolo dovrebbe essere obliquo, invece va perso l'alto in quanto parto dal primo stimolo.

Cioè l'idea semplicistica di trasformare la codifica spaziale di uno stimolo in un comando motorio, nel caso base con un solo stimolo funziona, nel caso in cui vengano presentati due stimoli brevi in sequenza non funziona, il processo deve essere più complesso. Ci sono due modi in cui questo può essere risolto:

1. in realtà, fin dall'inizio, io non codifico in coordinate retino-centriche ma in coordinate cranio-centriche. Quindi il primo stimolo era in alto a destra e li resta anche dopo aver fatto il primo movimento saccadico, è una posizione assoluta dello spazio rispetto al cranio. I comandi degli occhi vanno verso posizioni assolute degli stimoli rispetto al cranio, non in coordinate retiniche. Ma l'evidenza prevalente dice che non è questa la soluzione.
2. è in coordinate retiniche ma che si modificano ogni volta che avviene un movimento saccadico, vi sarebbe dunque un aggiornamento, updating. Quindi la seconda coordinata retinica viene aggiornata a seconda del movimento oculare che è stato fatto per raggiungere il primo stimolo. Quindi se il vettore per il secondo stimolo doveva essere verso l'alto e verso destra vado a sottrarre al vettore la componente verso destra visto che è già stata effettuata con il primo stimolo. Sembra che sia proprio questo quello che effettivamente accade.

I neuroni di quest'area sono anche fortemente attivati da segnali uditivi. Infatti noi eseguiamo movimenti saccadici anche verso bersagli uditivi (sentiamo una persona che parla, un rumore e facciamo un movimento degli occhi verso quello stimolo uditivo), poi scopriamo che c'è anche qualcosa di visivo ma in sé lo stimolo uditivo è efficace per guidare movimenti saccadici.

Area MIP – intraparietale mediale

Dalla registrazione dei neuroni si scopre che questa regione di corteccia è implicata nel controllo di un altro tipo di movimento: il **movimento di raggiungimento con il braccio**. Si tratta di un movimento solo di raggiungimento non anche di prensione, perché il sistema nervoso scompone perfino queste due cose; una cosa è portare il braccio verso un bersaglio – componente di trasporto, l'effettore viene portato verso un oggetto, un'altra cosa è la parte motoria terminale di prensione dell'oggetto. Questa regione corticale MIP è implicata nella codifica delle posizioni degli stimoli – oggetti, finalizzata al loro raggiungimento attraverso il meccanismo di trasporto dell'arto superiore. Anche in quest'area si trovano attivazioni visive, cioè ci sono campi recettivi, però non c'è selettività per forma e colore, bastano flash di luce. Sono quindi attivazioni visive per lo più indifferenti relativamente a forma, colore, ecc.

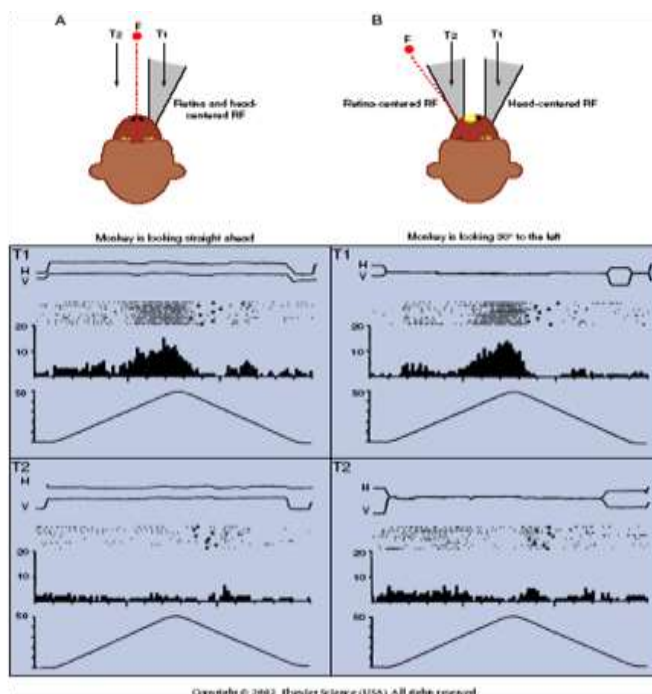
Anche qui la codifica spaziale è retino-centrica?

In quest'area si cambia completamente scenario, le coordinate spaziali non sono affatto retino-centriche. Vuol dire che il campo recettivo di questi neuroni non ha una posizione fissa rispetto alla retina.

Come faccio a definire la posizione del campo recettivo di questi neuroni?

Quest'area è uno snodo fra elaborazione visiva e controllo dei movimenti di raggiungimento. Si può guardare da qualsiasi parte e quindi l'oggetto da raggiungere può cadere sempre in punti diversi della retina ma la sua posizione – dell'oggetto da raggiungere – è sempre stabile ai fini del movimento che devo compiere nei suoi confronti, è stabile rispetto al punto di origine dell'effettore.

La posizione di questo oggetto è codificata in funzione della radice del punto di ancoraggio dell'arto che devo muovere (si potrebbe anche dire, in maniera meno specifica, rispetto al tronco). Questo oggetto sarà in alto, in basso, a destra, a sinistra in relazione a quel punto. Quindi il neurone (dell'area MIP per il movimento di raggiungimento verso l'oggetto scelto) continuerà a scaricare sia quando un soggetto fissi in basso a destra (quadrante basso di destra del campo recettivo in coordinate retino-centriche), sia quando il soggetto sposti lo sguardo in basso a sinistra (quadrante basso di sinistra del campo recettivo in coordinate cranio-centriche), perché in realtà è la stessa posizione spaziale rispetto all'origine dell'effettore.

È molto utile avere una codifica spaziale già nel formato giusto per guidare il movimento dell'arto. Quindi questo neurone, che ha un campo recettivo in coordinate centrate sull'effettore, dal punto di vista dell'origine retinica gli va bene praticamente tutta la retina. Questo punto, in base a come muovo gli occhi e anche il cranio, può corrispondere a qualsiasi parte della retina. Vuol dire che la rappresentazione dello spazio finalizzata ad una particolare tipologia di azione motoria ha una relazione lontanissima, estremamente indiretta, con una localizzazione spaziale retino-centrica.

Immaginiamo di avere una scimmia che stia fissando un punto e guardiamo se un determinato neurone è attivato presentando uno stimolo che si avvicina con una traiettoria T1 (da destra).

Scopriamo che il neurone è attivato solo da uno stimolo che si avvicina secondo una determinata traiettoria T1 (quindi ha il campo recettivo da quella parte), infatti, se avviciniamo lo stimolo secondo un'altra traiettoria T2 (a sinistra), non vi è attivazione.

Quindi facciamo deviare lo sguardo della scimmia molto a sinistra, così che dovrebbe essere T2 che ora segue la traiettoria giusta in termini retino-centrici, e invece continuo a non avere nessuna risposta. Al contrario ce l'ho se lo stimolo procede lungo la traiettoria T1, la stessa di prima.

Quindi il campo recettivo non si è spostato con lo sguardo, vuol dire che non è ancorato alla retina, nel caso specifico è ancorata al cranio.

Cosa vuol dire che le coordinate sono legate alla radice dell'arto superiore?

Utilizzo un animale sperimentale, faccio in modo che stia fermo e che punti verso lo stimolo che gli presento, e trovo che lo stesso neurone mostra una risposta visiva ma anche una scarica che correla con il movimento; si potrebbe quindi pensare che si tratti di una coordinata retino-centrica. Faccio fissare all'animale un altro punto così che dal punto di vista retinico lo stimolo cada in un punto diverso dalla fovea (ovvero dal punto in cui l'animale sta guardando), si scopre così che lo stimolo continua ad attivare il neurone se lo stimolo è presentato nella medesima posizione rispetto alla radice dell'arto, rispetto al corpo, che nel frattempo non si è mosso. Come controprova se presento lo stimolo nella medesima posizione di campo visivo retinico di partenza (tenendo conto della posizione dello sguardo che è stata spostata verso sinistra) quel neurone non viene attivato.

Quindi vuol dire che esiste un meccanismo di traslazione, qualunque porzione della retina va bene a questo neurone purché coincida con una certa posizione dello spazio rispetto al tronco.

Per riassumere:

LIP

- movimenti saccadici
- coordinate retino-centriche però necessario updating in caso di doppio stimolo

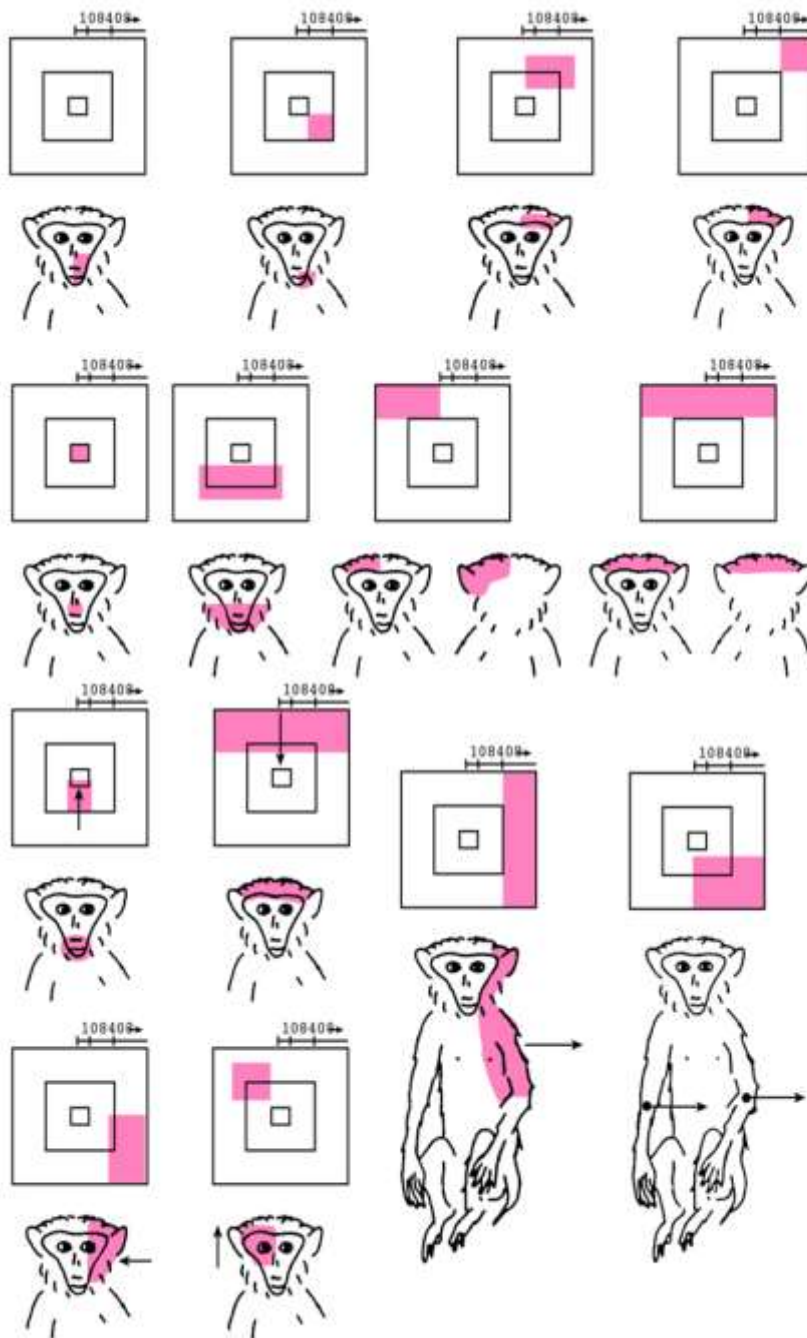
MIP

- movimenti di raggiungimento con l'arto superiore
- coordinate spaziali centrate sul tronco, ovvero sulla radice dell'arto in questione

Area VIP – intraparietale ventrale

Anche in quest'area c'è una rappresentazione, quindi ci sono neuroni con campo recettivo ma sono **neuroni bimodali visuo-tattili**, in alcuni casi anche trimodali, visuo-tattili-acustici. Noi ci limiteremo a quelli visuo-tattili.

Un neurone con campo recettivo visuo-tattile vuol dire che è attivabile da uno stimolo visivo in una certa posizione dello spazio ma è anche attivabile se uno stimolo tocca, entra in contatto, con una zona della superficie corporea, della superficie somatica.

Questi neuroni fanno un'integrazione visuo-tattile del tutto compatibile e congruente con quella serie di eventi visuo-tattili che ad esempio si verificano se io avvicino la mia mano verso il volto di una persona e poi gli tocco la fronte o gli faccio una carezza; cioè c'è una componente visiva che poi si traduce in un evento tattile. (esempi: una mosca che vola e poi si ferma sulla fronte, o un oggetto che mi viene lanciato lo vedo e poi mi batte in testa, oppure un pezzo di cibo che io stesso avvicino e che ad un certo punto tocca la bocca).

Quello che emerge è che i campi recettivi visivi e tattili sono in qualche misura in registro spaziale, cioè se un neurone ha un campo visivo in alto a destra è del tutto verosimile che il campo tattile sia nella regione della fronte-sopracciglio. Se un campo visivo è lateralizzato a destra, il campo tattile verosimilmente sarà nella porzione destra della superficie cutanea.

In analogia con le aree MIP e LIP, quest'area che tipo di azioni controlla? Vi è elaborazione bimodale , cross modale, integrazione visuo-tattile ma finalizzata a quale azione?

Il ruolo principale di quest'area ha a che vedere con la bocca, con l**'afferramento da parte della bocca**, ovvero il controllo dei movimenti della testa verso stimoli che si stanno avvicinando o che si sono già avvicinati e sono entrati in contatto con un punto della superficie corporea, può essere cibo, un consimile, qualsiasi cosa.

Posto che l'effettore in questione sia la bocca, che si muove con il movimento della testa, si pone il problema di stabilire quale sia il sistema di riferimento spaziale per codificare la posizione di un oggetto visivamente o tattilmente, tenendo conto quale sia l'effettore.

Il riferimento spaziale è la bocca. È chiaro che, una volta che l'oggetto è entrato in contatto, la relazione non è più ambigua perché è un punto della superficie corporea rispetto alla bocca, è chiaro che la relazione è insita nel dove si trova quel campo recettivo tattile ma, dal punto di vista visivo, mi interessa codificare la posizione dello stimolo rispetto alla bocca indipendentemente dalla parte in cui io stia guardando. Non mi interessa sapere su quale porzione retinica cade lo stimolo, mi interessa sapere in che posizione si trova rispetto alla testa, alla bocca, che è il fondamentale effettore controllato da quest'area.

L'immagine mostra delle figure che sono la descrizione schematica del campo recettivo visivo e somatico. Si trova sempre che c'è una corrispondenza molto stretta tra il centro del campo visivo, in coordinate cranio-centriche non retino-centriche, e la bocca, tanto è vero che si dice che la bocca risulta essere la fovea di questa rappresentazione spaziale, così come le rappresentazioni retino-centriche sono centrate sulla vera fovea.

Area AIP – intraparietale anteriore

E' un'area visiva, unimodale, quindi è attivata solamente da stimoli visivi.

Non sembra esserci una codifica dello spazio, anomalia assoluta.

Che tipo di azioni sono controllate da quest'area?

Quest'area controlla la **prensione**, con ciò si intente la conformazione dell'apertura della mano e il suo opportuno orientamento per poter prendere un determinato oggetto.

Le prensioni sono le più varie, le aperture sono le più varie. Se devo prendere un oggetto piccolo farò una prensione tutta centrata sull'opposizione indice – pollice e aprirò pochissimo, fino ad arrivare ad una prensione a tutta mano se devo prendere oggetti più grandi.

Ogni oggetto ha la sua conformazione della mano corrispondente.

Assieme a quest'area AIP c'è una regione della corteccia frontale premotoria che è implicata nel controllo di questo tipo di azione.

La prensione non è il raggiungere il bersaglio, c'è una parte di raggiungimento che è indifferente dall'oggetto che poi incontrerò, semplicemente porta all'effettore, poi c'è un'altra parte che è il movimento di prensione, che è uno specchio dell'oggetto e anche del suo orientamento, perché devo fare la prensione a seconda di come è orientato.

Quindi l'effettore nella posizione giusta dello spazio ce lo porta MIP, AIP deve invece veicolare le informazioni visive necessarie per conformare opportunamente la mano.

Domanda: la prensione è valida anche a due mani? Vi sono collegamenti a livello di AIP?

A livello di cortecce motorie, premotorie in senso generale, esistono forti integrazioni bilaterali proprio per la manipolazione bilaterale. Non si sa se vi sia un'integrazione bilaterale a livello di AIP.

Non c'è codifica della posizione dell'oggetto nello spazio, perché non è compito di questi neuroni portare l'effettore lì, l'unico compito è quello di conformare la mano.

La conformazione della mano dipende dalla forma dell'oggetto e dal suo orientamento. Infatti questi neuroni oltre ad avere risposte motorie legate all'attività di conformazione della mano, hanno anche una selettività per le forme. Infatti quest'area è collegata alle cortecce infratemporali.

Si è scoperto che ogni neurone è attivato solo da una particolare forma e che c'è una grande concordanza tra lo stimolo visivo che attiva questi neuroni e il tipo di conformazione della mano, le due cose si accordano. Però non sembrano esserci selettività uguali a quelle riscontrate a livello infratemporale, si parla di forme abbastanza limitate. Le conformazioni della mano sono poche, ad esempio tutti gli oggetti sottili e allungati, a meno che non abbiano caratteristiche particolari, vengono presi tutti allo stesso modo, così vale anche per quelli più o meno sferici. Quindi si tratta di una codifica per le forme rudimentale, quanto basta per conformare la mano appropriatamente. Non solo ma mentre a livello infratemporale la rappresentazione è invariante dal punto di vista rotazionale, per prendere l'oggetto devo avere anche questa informazione. Quindi è una codifica rudimentale della forma in cui viene data enfasi all'orientamento della forma nello spazio, cosa che non serve per identificare ma per prendere l'oggetto.

Ad esempio una tazza viene vista due volte, la prima con un meccanismo invariante che mi permette di riconoscere che quella è una tazza, la seconda con un meccanismo più rozzo nel definire la forma esatta e il colore ma che me la descrive molto bene in termini di dove è messa la maniglia per conformare la mano in modo opportuno per prenderla. Ci sono studi che dimostrano che una tazza, che è fatta di un corpo principale e di un'impugnatura, in realtà può evocare movimenti di prensione diversi a seconda se la voglio prendere dall'impugnatura o dal corpo.

Questo è il motivo per cui alcuni autori hanno enfatizzato il concetto che questa è la via del **dove**, perché si creano una varietà di codifiche spaziali, c'è la circuiteria specializzata nel creare rappresentazioni multiple dello spazio, e altri invece hanno posto accento sul **come**, intendendo come si agisce nei confronti degli oggetti, può essere un bersaglio visivo verso il quale muovo gli occhi, un bersaglio visivo verso cui indico, un bersaglio visivo che raggiungo, prendo, manipolo...

Se ci sono **lesioni della via dorsale** non solo può esserci achinetopsia ma c'è un disturbo di codifica spaziale, i gesti sono maldestri, imprecisi – atassia.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 28/3/2013 (1)

Lezione del 28/03/2013
Docente: Assistente del Dott. Chelazzi
Sbobinatore: Marina Gaule
Revisore: Valentina Schiavone

[NDR- i riferimenti alle immagini ed alle diapositive mostrate non sono presenti all'interno della sbobina per l'assenza del materiale stesso; provvederemo -appena recuperate le slide- all'inserimento dei riferimenti nel testo]

Allora oggi facciamo una lezione ricapitolativa in cui prendiamo in considerazione uno degli aspetti possiamo dire principali del sistema visivo: cioè prendiamo un elemento della scena visiva e vediamo come questo viene processato lungo tutta la gerarchia. Quindi a partire dalla retina analizziamo le varie stazioni di elaborazione - il nucleo genicolato, la corteccia visiva primaria e la corteccia extra-striata- cercando di capire come questo segnale si codifica, se si codifica e facendo un esempio concreto. Sicuramente avete parlato del colore; è un altro esempio, un'altra caratteristica della scena visiva.

Partiamo quindi dal fotone che impatta sulla retina e andiamo a fare qualche considerazione su elementi di tipo cognitivo o che comunque prendono in considerazione tutta la percezione dell'individuo; quindi come il segnale si trasforma e diventa qualcosa che noi possiamo usare.

Come vedete dal titolo quello che prendiamo in considerazione è il contrasto di luminanza. Vediamo che cos'è il contrasto di luminanza e perchè è cosi importante nel sistema visivo e nella percezione dell'individuo.

"Contrasto di luminanza" è formato da due parole.

Innanzitutto cos'è la **luminanza**? Probabilmente l'avrete già definita ma in parole povere, in maniera molto sintetica, la luminanza è l'intensità di luce che un oggetto riflette; infatti sono pochissimi gli oggetti nel mondo visivo che di per se emettono luce. La maggior parte degli oggetti riflette la luce, quindi un oggetto riflette quando è colpito da un raggio luminoso, che può essere naturale come quello del sole o può essere artificiale come quello che c'è adesso in questa stanza. E che fa questa luminanza? Come arriva al nostro sistema visivo? Per il sistema visivo la luce non è definita come qualcosa che si riflette sugli oggetti, ma cos'è? E' una quantità di fotoni che colpisce

la retina. Quindi la luminanza come quantità fisica è qualcosa che viene riflesso dagli oggetti, mentre per il nostro sistema visivo sarà una quantità di fotoni che colpisce dei fotorecettori e delle molecole fotosensibili e che innesca la trasmissione del segnale che poi è all'origine di tutti gli eventi percettivi del segnale stesso.

Ma quello che consideriamo noi è il **contrasto di luminanza**. Banalmente cosa sarà il contrasto di luminanza? Una differenza, un contrasto, quindi la differenza di luminosità tra un oggetto rispetto o allo sfondo o ad altri oggetti presenti eventualmente nella scena visiva.

Vediamo un attimo cosa significa. Nella parola "luminanza" vediamo una caratterizzazione di quello che abbiamo già chiamato luminanza. Passando dalla vostra sinistra a destra si osserva una riduzione complessiva della luminanza. Questo [*a sinistra*] è molto chiaro, molto luminoso, molto bianco, ma andando verso destra cosa succede? Succede che il numero di fotoni che impattano sulla nostra retina diminuisce progressivamente. Il nero quasi per definizione non emette alcun fotone; quindi nessun fotone impatta sulla nostra retina. Cosa vediamo invece sotto dove c'è scritto "contrasto"? Si può dire la stessa cosa, ossia che la luminanza delle lettere effettivamente diminuisce. In particolar modo lo sfondo rimane costante mentre quello che va diminuendo è uno degli elementi della scena. Quindi abbiamo detto: il contrasto è il risultato della differenza e la differenza tra la "C" e lo sfondo in questo caso è molto maggiore rispetto alla differenza nella parte destra della figura. Ora come vedete già da questo semplice esempio l'impatto della luminanza e l'impatto del contrasto sulla nostra percezione sono molto differenti, perchè mentre nella prima riga la nostra capacità di leggere correttamente la parola rimane inalterata -anche se la luminanza complessiva diminuisce-, nel secondo caso man mano che il contrasto si riduce noi perdiamo la nostra capacità di riconoscere i vari oggetti, fino a diventare quasi irriconoscibili nella parte destra della figura. Quindi già questo ci segnala una certa importanza di questo elemento nella scena visiva.

Vediamo qualche esempio, alcuni dei quali li avrete già visti in una chiave leggermente diversa, che ci testimoniano l'importanza di questo elemento nella scena visiva.

Primo esempio
Primo esempio -anche se non proprio bello. In alto abbiamo l'immagine di un fiore. Che succede se io tolgo da questa immagine il contrasto? Succede quello che vediamo in basso a destra: si ha una grossa perdita dell'informazione della scena. Ad esempio, non so se sullo schermo si vede, in questa parte [*immagine a sinistra*] sono molto percettibili le venature delle foglie, si riesce ad individuare la presenza di una certa tridimensionalità, si percepisce che l'interno del fiore è incavato e concavo rispetto ai petali. Quest'informazione, cosi come molte altre, sono perse nella seconda scena [in basso a destra] rimuovendo semplicemente il contrasto di luminanza. Ciò non avviene se tolgo un altro elemento importante della scena visiva come il colore. Ora ho perso un'informazione, non c'è più il colore in quest'immagine, però tutti i dettagli (il contorno delle foglie, le loro venature e anche gli effetti di tridimensionalità che questa scena induce) sono mantenuti. Se io poi inverto completamente la polarità e lavoro quindi sulla luminanza e la inverto completamente, ho sempre un mantenimento delle informazioni che mi permettono il riconoscimento e l'elaborazione dei dettagli visivi.

Secondo esempio
Andiamo avanti. Un esempio banalissimo dell'importanza del contrasto lo si ha in tempi di nebbia. Che cosa succede nella nebbia? Che di nuovo la nostra capacità di percepire gli oggetti, specialmente quando si allontanano da noi, si perde notevolmente. La nebbia non è altro che una perdita di contrasto, cioè lo sfondo e gli elementi della scena diventano molto più vicini perche c'è proprio un filtro fisico che impedisce che la luce si propaghi.

Terzo esempio
Altro esempio. In questa scena, che è a bassissimo contrasto, è abbastanza difficile capire di cosa si sta parlando; aumentando il contrasto diventa molto evidente che siamo di fronte a vari tipi di materiali. Quindi non abbiamo più un oggetto rispetto a uno sfondo in effetti, però abbiamo delle trame o dei materiali e anche questi al loro interno presentano dei livelli di contrasto; quindi il contrasto è importante non solo per la percezione degli oggetti ma anche per il riconoscimento di trame e materiali. Queste sono tutte informazioni utili poi per il nostro comportamento e per le nostre decisioni.

Quarto esempio
Andiamo proprio sul riconoscimento degli oggetti veri e propri. Vi faccio vedere una serie di oggetti. Come nel caso precedente aumenteremo il contrasto di luminanza in modo progressivo e voi mi direte quando riuscite a riconoscere qual'è l'oggetto rappresentato. Anche in questo caso penso che sia abbastanza difficile. La prima immagine e l'ultima sono altamente differenti. Si guadagna una notevole quantità di informazioni sulla scena. Come avete visto però già dopo un certo livello, cioè circa al quarto livello di contrasto, gli elementi della scena erano già percepibili e questo introduce un piccolo concetto che andremo a definire e che forse avete già incontrato: da un certo punto in poi, anche se vado aumentando il contrasto di luminanza (in questo caso, ma potrebbe essere il contrasto cromatico come molti altri tipi di contrasto) ho già riconosciuto l'oggetto quindi aggiungo dettagli alla scena visiva nonostante il riconoscimento sia avvenuto e rimanga tale. Il riconoscimento rimane invariato; sappiamo già a questo punto che è una scimmia, e poi rimane tale. Si chiama **invarianza percettiva**. Probabilmente avrete visto l'invarianza quando ruoto la posizione di un oggetto; riesco comunque a riconoscere uno zaino che sia verticale o orizzontale o ruotato in altro modo. Quindi c'è un livello di astrazione a livello del nostro sistema visivo a un certo punto che ci permette di riconoscere gli oggetti anche se alcuni loro elementi fisici ed alcune loro proprietà, ad esempio il tipo di materiale, l'orientamento, il tipo di contrasto, variano.

Quinto esempio
Questa scena l'avrete sicuramente già vista, forse nell'ambito dell'aggruppamento percettivo. Vi faccio solo notare che è una scena caratterizzata dal solo contrasto e in particolare da soli 2 livelli di contrasto; quindi vedete quanto è potente nel descriverci una scena, nel permetterci fenomeni di riconoscimento, più o meno facilmente. In questo caso è piuttosto difficile ma, una volta avvenuto, il riconoscimento rimane tale. Ci sono solo 2 livelli di contrasto, chiaro e scuro.

Sesto esempio
Altro effetto probabilmente a voi noto è una sorta di inganno che si può fare al nostro sistema visivo. Di nuovo abbiamo 3 immagini formate dal solo contrasto. Se considero come elemento della scena il quadrato centrale, gli do una sfondo e ottengo questa forma che si staglia rispetto allo sfondo. Ora il contrasto, pur essendo fisicamente uguale in tutti i casi, viene percepito dal nostro sistema visivo come diverso; quindi se cambio lo sfondo sarei pronta a giurare che questo elemento è più scuro dell'altro ma fisicamente non lo è. Il contrasto viene usato, come si diceva prima, il nostro sistema visivo fa astrazione e anche interpretazione di questo elemento della scena.

Ultimissimo motivo per considerare il contrasto come un elemento importante è perché aggiunge alla scena la **salienza**. Non è il solo elemento ma è uno degli elementi che può dare la salienza. Che significa? Che se un elemento in tutta la scena ha un contrasto piuttosto diverso (vedi pecora nera in mezzo al gregge di pecore bianche) questa sarà più saliente delle altre al nostro sistema visivo. Cioè detto in altri termini catturerà di più la nostra attenzione, almeno automaticamente.

Facciamo un breve riassunto di quello che abbiamo appena detto. Perchè il contrasto?

- Perchè innanzitutto da visibilità agli oggetti, cioè è molto importante nel determinare quanto un oggetto ci risulta visibile.
- Permette la corretta e accurata percezione dei materiali e delle tessiture.
- Permette, aiuta e aggiunge molte informazioni per il riconoscimento degli oggetti.
- E poi abbiamo vistoã€€-un po'ã€€marginalmente- che ci aiuta anche nella percezione e nell'elaborazione di elementi cognitivi.
- Infine, forse come proprietà più importante, conferisce alla scena o a un oggetto della scena o a più oggetti della scena una certa salienza. Salienza che significa anche rilevanza, che significa anche capacità di attrarre la nostra attenzione in maniera automatica.
- Poi legato al punto 4 ci sono degli effetti che da indipendentemente dalla nostra volontà: l'invarianza percettiva, cioè oltre un certo livello se riconosco un oggetto cambiando il suo contrasto non cambio la mia percezione dell'oggetto. Può essere molto importante a seconda della scena il fenomeno del raggruppamento percettivo e può anche dare origine a delle illusioni di tipo percettivo.

Arriviamo quindi alla fisiologia, cioè a come viene processato dal sistema visivo il contrasto di luminanza. Come dicevo all'inizio faremo quindi una carrellata di tutte le stazioni di elaborazione del segnale visivo. Vedremo quindi le principali stazioni di elaborazione del sistema visivo, sempre considerando il contrasto, in modo da ripassare e seguire questo elemento in tutto il suo processamento.

Dipende dal tipo di stimolo che scelgo.

- Per gli stimoli che possono richiamare in qualche modo gli elementi geometrici della scena visiva, cioè per un elemento in comunitario rispetto allo sfondo, il contrasto viene semplicemente definito come la differenza di luminosità (è la definizione che abbiamo dato all'inizio) tra un oggetto e lo sfondo oppure altri oggetti della scena con cui lo voglio comparare o con cui è a contatto e lo sfondo stesso. Questi sono alcuni esempi di stimoli e come dicevo richiamano elementi della scena con cui quotidianamente abbiamo a che fare.

- Abbiamo visto però anche che può esserci utile nel riconoscimento delle trame e delle tessiture degli oggetti. Ci sono quindi altri tipi di stimoli, che sono chiamati **reticoli**, in cui si alternano degli elementi in maniera ripetuta. In questo caso ovviamente non potrò applicare una definizione del primo tipo perché non c'è di fatto uno sfondo unitario con cui posso paragonare l'oggetto. La differenza che io andrò a calcolare sarà tra l'elemento di massima luminosità, la banda bianca, e l'elemento di minima luminosità, la banda nera, diviso per la loro somma. In entrambi i casi avere la loro somma al denominatore è un modo per normalizzare, per dare un valore racchiuso in un intervallo cioè tra 0 e 1. Mentre la luminosità che è definita in candele al metro quadro va aumentando quindi da 0 a valori potenzialmente infiniti.

Quindi che significa? Vediamo un piccolo dettaglio di queste figure e riprendiamo un attimo la definizione. Uno stimolo di questo tipo unitario rispetto allo sfondo, anche detto aperiodico, cioè non periodico, avrà una luminosità dello sfondo e poi una luminosità dell'elemento, che potrà essere positiva o negativa, come vediamo esattamente in figura. Questo schema è una rappresentazione di ciò che vediamo.

Uno stimolo di questo tipo anche detto periodico, perchè si ripete nello spazio e volendo anche nel tempo, avrà un andamento della luminosità di questo tipo. Come vedete il contrasto di questo e di questo elemento [*NDR- indica due punti del grafico*] è lo stesso; il contrasto è la differenza tra la parte più luminosa e meno luminosa della scena.

Domanda di uno studente: ha detto che il contrasto per gli stimoli aperiodici può andare da 0 a infinito ma..
Risposta del docente: No, il contrasto è sempre tra 0 e 1. Invece la luminanza, che non è una differenza, è un'unità di misura ed è calcolata in candele al metro quadro e può andare da 0 a infinito.
Studente: ma non può essere negativo?
Docente: Si, di certo questo è negativo però è sempre tra 0 e – 1, non va mai oltre l'1. Corretta osservazione.

Allora vediamo la prima stazione di elaborazione.

La retina

Allora per studiare la retina, come per studiare qualsiasi altro neurone del sistema visivo, proietterò un elemento di mio interesse nella retina del mio animale. Cosa sappiamo della retina? Sappiamo che è caratterizzata da un campo recettivo più o meno di dimensioni rotonde, che ha una particolarità. Cioè ha 2 aree che sono diversamente suscettibili ai fotoni.

C'è un'area ad esempio che è stimolata dai fotoni circondata da un'area che inibita dai fotoni; questa da origine a un campo recettivo cosiddetto a centro ON. Viceversa se è sensibile e stimolabile con un anello di luce anziché con uno spot luminoso centrale sarà detta a centro OFF.

Sappiamo quindi che quando applichiamo una stimolazione questa luce penetra all'interno dell'occhio, attraversa il corpo vitreo, andrà a raggiungere le parti fotosensibili e queste innescheranno una trasmissione del segnale tramite una serie di passaggi , ad esempio attraverso le cellule orizzontali e bipolari. Il segnale arriverà a quelle cellule che abbiamo appena visto, cioè a quella gangliari, le quali per prime invieranno il segnale al cervello e quindi ai centri di elaborazione superiori. Abbiamo detto che tutte queste cellule del sistema visivo e anche quelle del sistema somato-sensoriale sono caratterizzate da un campo recettivo, cioè da un'area sensibile alla nostra stimolazione. Sappiamo anche che i neuroni del sistema visivo, ma anche quelli di altri sistemi, sono tendenzialmente sempre attivi. Cioè sono caratterizzati da una scarica di base che va a modificarsi se io li stimolo o li inibisco in qualche modo. Già detto, le cellule della retina hanno un campo recettivo particolare. Ora, per tornare al nostro discorso sul contrasto di luminanza, avere un campo recettivo cosi fatto vuol dire di fatto essere un elemento che è strutturato, concepito, che si è evoluto per codificare proprio il contrasto di luminanza. Perchè? Perchè già questa cellula effettua un suo tipo di computazione, cioè non è sensibile alla luminanza. Se io le invio un fascio di luce che copre tutto il suo campo recettivo lei non risponde, ma risponderà proprio al contrasto, cioè laddove io metto uno spot luminoso circondato da una parte non luminosa o viceversa, un anello luminoso con uno spot centrale. Quindi già da questa prima stazione di elaborazione capiamo che in qualche modo, per l'importanza che il contrasto ha nella scena visiva e che abbiamo appena visto, computa già dal primo elemento di trasmissione e elaborazione il contrasto di luminanza. Vediamo come è sensibile però a variazioni di questo contrasto. Quindi per studiare come risponde andrò a effettuare un'analisi di tipo elettro-fisiologico, quindi metterò un elettrodo ad una cellula ganglionare (spesso si va a misurare al punto di raccordo, non alla sinapsi ma immediatamente prima, con il nucleo genicolato laterale) e andrò a stimolarla con anelli di luce oppure con spot luminosi. Sappiamo già che risponderà molto bene quando la stimolerò con uno spot dell'esatta dimensione del suo campo recettivo -se è a centro on- e viceversa risponderà ottimamente quando la stimolerò con un anello di

luce delle esatte dimensioni del suo campo recettivo -se è a centro off. Già qui osserviamo una modulazione della sua attività, che però è dovuta a una manipolazione spaziale degli elementi della scena cioè elemento più piccolo, elemento in posizione spaziale diversa, elemento della dimensione ottimale.

Sappiamo che esistono, oltre a cellule a centro on e a centro off, altri 2 elementi. Le cellule sono caratterizzate funzionalmente e strutturalmente, cioè per la struttura del loro campo recettivo e delle loro modalità di trasmissione, in elementi magnocellulari e parvocellulari. In base alle dimensioni del loro campo recettivo in particolar modo. Per quanto riguarda il contrasto, probabilmente sapete già che le cellule di tipo M (magnocellulari) sono molto sensibili a stimoli a basso contrasto; sono elementi che rilevano gli elementi meno contrastanti della scena. Quelle P (parvocellulari) sono sensibili invece a stimoli di più alto contrasto.

Ovviamente fanno anche altre cose queste cellule ma noi ci focalizziamo su questo aspetto. Quindi possiamo dire che si dividono anche in range di contrasti, ma lo vedremo meglio a livello della corteccia. Quindi cosa farò? A seconda che la cellula che io sto studiando sia a centro on o a centro off utilizzerò degli stimoli che cambiano il contrasto. Questo è molto poco contrastato, cioè la differenza tra lo spot e l'anello centrale è molto bassa, mentre questo sarà molto contrastato. Somministrerò alla cellula una serie di stimoli differenti per vedere se la sua risposta cambia. Allo stesso modo in cui prima spostavo lo spot lo facevo più piccolo o più grande, adesso modulerò il contrasto. Ecco le 2 risposte, ora nelle prossime slide ci aspettano le varie risposte di tutte le stazioni di elaborazione. Come si osservano queste risposte? Qui ho messo il contrasto quindi gli stimoli che abbiamo appena visto e che variavano. Qui osservo la risposta della cellula.

Cellula di tipo M: per bassi contrasti la differenza tra una stimolo quasi nullo e uno stimolo diciamo al 5% di contrasto, la risposta della cellula è ampissima cioè passa da 0 a quasi 40 spikes al secondo, poi va comunque incrementando ma in maniera più graduale. Ecco perché abbiamo detto che le cellule M sono sensibili ai bassi contrasti: perchè la loro risposta varia notevolmente quando io cambio di pochissimo il contrasto di uno stimolo. Quindi sono in grado proprio di percepire e segnalare piccolissime differenze.

Cellula di tipo P: la risposta è piuttosto diversa perché qui ho un aumento di contrasto da 0 a 5% (esempio di prima). La risposta della cellula varia da 0 a 5 spikes, quindi questa cellula non sarà altrettanto brava a segnalare una piccola differenza di contrasto. E'quindi meno sensibile al contrasto di luminanza. Sarà in grado di segnalare delle differenze da 0 a 60% di contrasto dove anche lei varia da 0 a 40 spike al secondo. Quindi sarà in grado di segnalare questa differenza ma non per piccole differenze di contrasto.

Ecco una sorta di divisione di compiti di queste cellule, entrambe presenti alla stessa stazione di elaborazione.

Il nucleo genicolato

Non c'è moltissimo da dire perchè anche in questo caso abbiamo campi recettivi molto simili. Brevemente, sappiamo che il nucleo genicolato è strutturato in diversi strati: alcuni ricevono input dalle cellule M, altri ricevono input dalle cellule P. Questo nucleo trasmette alla corteccia visiva primaria e riceve segnali monoculari. Quindi c'è una doppia divisione dei vari compiti nei vari strati. Non c'è moltissimo da aggiungere, anche se alcune cose importanti il nucleo genicolato laterale le fa e le vedremo più avanti, perché i campi recettivi sono abbastanza simili dicevamo: sono più o meno rotondeggianti e sono caratterizzati da un centro on o da un centro off, ci sono cellule specializzate per l'uno o per l'altro tipo di stimolazione e, come abbiamo detto per le

ganglionari, a seconda del tipo saranno stimolate o da spot luminosi o da anelli luminosi. Come si studia? Stessa identica cosa. Siccome nel nucleo genicolato ci sono dei canali di elaborazione, chiamiamoli spaziali , spessissimo sono stati utilizzati quei tipi di stimoli che abbiamo chiamato reticoli. Perchè? Perchè ci sono delle cellule sensibili a frequenze spaziali alte e altre che sono sensibili a frequenze spaziali basse. Cioè, in parole povere, bande più ampie o bande più strette. E quindi per ogni cellula, come si sceglie lo spot delle dimensioni ottimali, si cerca sempre di scegliere la frequenza spaziale ottimale. Anche in questo caso gioco sul contrasto, quindi cambio la differenza tra le bande di questi reticoli: queste saranno molto contrastate, queste leggermente meno, queste in maniera intermedia.

Vediamo 2 esempi: cellule M e cellule P. La differenza sembra meno ampia rispetto a prima ma qua vediamo nelle y anche una scala di impulsi leggermente diversa. In generale si può dire (sono solo singoli esempi ma ci saranno tante altre cellule anche con caratteristiche leggermente diverse) che la caratteristica di essere molto sensibile al contrasto, a piccole differenze di contrasto e a contrasti bassi per le cellule M permane e idem le cellule P avranno una sensibilità più blanda, più ampia in tutto il range dei contrasti.

Accenno una cosa che vedremo brevemente dopo giusto per dare un po' risalto al nucleo genicolato che spesso viene un po’ bistrattato. Una cosa importante che lui fa e che la retina non fa è quella di adattarsi a diversi livelli di illuminazione della scena visiva. Diamogli un po' di gloria al nucleo genicolato!

Prima stazione di elaborazione corticale

Qui già le cose cambiano. Perchè? Perchè i campi recettivi di queste cellule cambiano. Abbiamo cellule semplici, cellule complesse e cellule ipercomplesse; ma in generale si verifica questa cosa, cioè che le cellule non sono più sensibili a spot o ad anelli ma diventano sensibili ad un'altra dimensione spaziale. Cioè lo stimolo ottimale in questo caso diventa uno stimolo allungato o anche detto orientato. Ciò che sceglierò per stimolarla quindi in questo caso potranno essere di nuovo i famosi reticoli che abbiamo visto oppure degli elementi orientati, spesso delle barrette. Una cellula ,sappiamo, avrà un orientamento ottimale - tipo per questa è quello verticale. Quindi sceglierò uno stimolo ottimale e poi che farò? Questo si sa. Una cellula di V1 riceve da più cellule del genicolato in una sorta di sommazione spaziale dell'informazione che da origine proprio a questa sua sensibilità a elementi orientati.
Che farò quindi? Prenderò un elemento orientato, quello ottimale, e cambierò i suoi contrasti. Passerò da contrasti molto bassi a contrasti molto alti e, come ho fatto per il genicolato e per la retina, andrò a vedere come la sua risposta va a modificarsi al variare del contrasto. Ecco come risponde al contrasto una cellula rappresentativa di molte altre in V1. Come nel caso precedente abbiamo l'aumento del contrasto e andiamo a studiare come varia la sua risposta.

Questa [*immagine*] è presa dal primo articolo dai primi autori che l'hanno descritta nel lontano 1982. Che cosa notiamo di nuovo e di differente? Come per le cellule M potremmo dire che è molto sensibile a bassi contrasti perché questa curva è molto pendente in questa zona, cioè piccole differenze qui corrispondono a grandi differenze della sua risposta. Quindi questa cellula, similmente alle cellule M, è molto brava a discriminare i bassi contrasti. Però vediamo una cosa che nel genicolato e nella retina non abbiamo visto: una lunga porzione in cui la curva più o meno è piatta. Che vuol dire una curva piatta? Che se io aumento il contrasto, addirittura lo raddoppio dal 25 al 50%, la cellula non segnala questa variazione. Rimane invariante al contrasto. Invariante è un termine che già abbiamo utilizzato nell'introduzione a questa lezione ed è una cosa che abbiamo vissuto proprio sulla nostra pelle nel riconoscimento della scimmia [*mostra immagine*] e

dell'oggetto. Quindi già in corteccia si vedono degli elementi che sembrano suggerire che ci sia un correlato neurofisiologico di un fenomeno che noi sperimentiamo a livello percettivo.

V4 e MT

Ultime 2 stazioni di elaborazione che vediamo oggi (ce ne sono ovviamente altre, il segnale va avanti fino ad arrivare al riconoscimento appunto, alla conoscenza eccetera) sono V4 e MT che sono le 2 prime stazioni rispettivamente della via ventrale e della via dorsale. Sappiamo infatti che il sistema visivo ad un certo punto si specializza in 2 vie per elaborare da un lato, nella via dorsale, aspetti quali il movimento soprattutto, stimoli di tipo dinamico, e dall'altro lato, nella via ventrale, elementi più caratteristici della forma, quindi elementi in un certo senso più statici. Ecco le loro curve di risposta al contrasto. Di nuovo facciamo vedere delle singole cellule ma rappresentative di molte altre. Le scale utilizzate qui rispetto alla retina e alle cellule M sono diverse, ma ciò che accade procedendo nella gerarchia del sistema visivo è un incremento notevole della sensibilità ai bassi contrasti e un sempre maggiore appiattimento in porzioni del range del contrasto molto ampie (qui siamo a 1, cioè al massimo del contrasto). La scala che abbiamo visto prima -se ci avete fatto caso- era più compressa cioè eravamo al 50%, quindi vuol dire che la curva che adesso vediamo in MT è notevolmente più sensibile ai bassi contrasti rispetto a una curva dell'area V1. Quindi si va verso livelli maggiori di quell'invarianza di cui abbiamo parlato. E' vero quindi a livello fisiologico che esiste un correlato di un fenomeno percettivo e lo riscontriamo passando dalle varie stazioni di elaborazione. Queste 2 curve sono abbastanza simili. Sono ottenute con stimoli diversi. Sappiamo che MT, l'abbiamo appena visto, è sensibile a stimoli di movimento, quindi quello che le farò vedere saranno stimoli di movimento a diverso contrasto. Sappiamo che V4 è più importante nell'elaborazione di forme quindi utilizzerò volentieri stimoli di tipo statico a diversi contrasti.

Riassumiamo. Almeno nelle aree corticali abbiamo visto che all'aumentare del contrasto la risposta neuronale va aumentando e la posso descrivere con un andamento di questo tipo, che potrà essere più o meno compresso, ad esempio se sto considerando l'area V1, l'area V4, l'area MT.

Però in ogni caso è caratterizzato da una **soglia di risposta**. Cioè per contrasti vicini allo 0, più o meno vicini allo 0 a seconda del tipo di cellula e a seconda dell'area che sto considerando, la cellula non risponde. Esiste un valore di soglia che a seconda di come lo definisco potrà essere qui, qui [*indica dei punti sull'immagine*] esiste un momento in cui la cellula comincia a rispondere al contrasto.

Esiste poi una porzione, un range di contrasti, un intervallo di contrasti, in cui questa è massimamente sensibile, cioè la sua risposta varia molto anche per piccole variazioni di contrasto. In questa porzione che è anche detta range dinamico, intervallo dinamico del neurone (**dynamic range**). Se io aumento il contrasto di poco la sua risposta aumenta notevolmente, quindi sta segnalando molto bene quella differenza. Si dice è molto sensibile a quell'intervallo di contrasto.

E poi l'ultimo elemento caratterizzante della forma della curva è una porzione, un **plateau finale**. Un plateau finale in cui anche se io aumento i contrasti quella cellula non aumenta la sua risposta, rimane invariante.

Allora ad esempio, volendo astrarre leggermente il comportamento della cellula, c'è un punto importante che è quello della soglia, in cui la cellula non risponde prima, risponde dopo, quindi di fatto segnala la presenza di un elemento, come quando noi abbiamo ad un certo punto riconosciuto la scimmia. Poi ci sarà una porzione, un intervallo, in cui l'aumentare del contrasto fa dire alla cellula, fa segnalare in maniera molto precisa e sensibile quella variazione. E' quando abbiamo aggiunto molti dettagli alla scena, che ci hanno permesso riconoscimenti più fini. E infine c'è una

fase finale in cui l'oggetto, l'elemento può essere presente in varie forme ma la cellula non ne segnala la differenza.

Un altro elemento è quanto è pendente questa curva. Più è pendente più la sua sensibilità è ampia, perchè con differenze di risposta maggiore segnala intervalli sempre più piccoli di contrasto. Oppure può essere molto blanda: se vi ricordate, la prima cellula P della retina che abbiamo visto era quasi una linea e non c'era accenno di saturazione; la sua pendenza era molto blanda, quindi servivano differenze di contrasto molto ampie per dare differenze di risposta ragionevoli, rilevabili.

Ovviamente la presenza di una soglia non ci stupisce. Se il contrasto è molto basso la cellula non lo vede, questo è un concetto abbastanza intuitivo. La presenza di una porzione in cui la cellula ci segnala contrasto 1, contrasto 2, contrasto 3 non ci stupisce. Però potrebbe stupire il fatto di avere una porzione invariante perchè potrebbe essere interpretato come una perdita in informazione; di fatto la cellula in quella porzione non sta segnalando alcuna differenza. E perché una cellula dovrebbe comportarsi in questo modo?

Forse perche non è più in grado di aumentare la sua frequenza di scarica. E' un fenomeno fisico diciamo; sta già lavorando a così alti ritmi che va incontro a una saturazione, quindi non è più in grado fisiologicamente di aumentare la sua frequenza.

Oppure potrebbe essere un modo per segnalare un tipo di informazione. Cioè potrebbe non essere legato a un raggiungimento di una massima capacità di attività della cellula ma potrebbe forse avere una qualche implicazione (come vi avevo accennato, invarianze percettive e invarianze di segnalazione).

Come fare a rispondere a questa domanda, a questo dilemma? Con un approccio sperimentale molto semplice. Per esempio prendiamo una cellula in V1. Sappiamo che questa risponde in maniera ottimale, ad esempio ad uno stimolo verticale, e in maniera assolutamente non ottimale a una barretta di tipo orizzontale. Quindi se io utilizzo una barretta orizzontale, che darà una risposta abbastanza bassa e cambio il contrasto, so che questa cellula può "sparare" di più, può lavorare di più perché se facessi la stessa cosa con la barretta verticale supererei questa attività iniziale. Quindi utilizzando uno stimolo ottimale e uno sub-ottimale posso lavorare a 2 range diversi di potenziale attività di questa cellula e posso andare a vedere se, anche lavorando in una condizione sub ottimale (barretta orizzontale) in cui so di per certo che questa cellula è in grado di sparare più spike (perche se metto la barretta verticale è in grado di farlo) va incontro a saturazione.

- Allora se va incontro a saturazione significa che la saturazione è una caratteristica intrinseca della cellula.

- Se invece va aumentando e la sua risposta è lineare e sale fino ad arrivare al suo massimo vuol dire che la proprietà non è intrinseca nella cellula.

Questo forse è un concetto un attimo più difficile. Lo ripeto brevemente riferendomi in particolare alla figura. Allora, come si vede dalla figura, questa cellula presenta un certo livello di saturazione che è intorno al 20% di contrasto e avviene sia alle sue frequenze di scarica massime possibili, cioè intorno ai 70 spike per questa cellula, sia a frequenze di scarica più basse, cioè siamo vicini ai 10 spike, pochissimi. In questo caso io so che questa cellula può sparare di più (può arrivare fino a 70 spike) però va incontro a saturazione lo stesso; allora vuol dire che la saturazione è proprio una proprietà intrinseca. La cellula è strutturata per segnalare il contrasto con questo andamento e lo fa con la barretta a orientamento ottimale e con tutti i vari orientamenti a livello sub-ottimale. Quindi

queste curve sigmoidali di risposta al contrasto che si trovano lungo tutta la corteccia visiva sono proprio una caratteristica intrinseca di ogni cellula. Sono strutturate cosi.

Ora una domanda potrebbe sorgere più o meno spontanea. In effetti io sono più o meno bravo, a seconda delle condizioni in cui mi metto, a riconoscere oggetti in un ambiente buio cosi come in una giornata di sole splendente. Ora i livelli di contrasto in queste 2 condizioni di illuminazione con cui mi confronto sono abissalmente diverse. Se il mio sistema visivo è fatto da cellule, come quelle che abbiamo visto, che sono sensibili a una piccolissima porzioni di contrasti (consideriamo V1, che rispondeva abbiamo visto a intervalli da 10 a 20% di contrasti diciamo, che è ridottissima e sicuramente non è in grado di coprire scene visive cosi profondamente diverse) allora come è possibile che io sia così bravo a riconoscere gli oggetti, a interagire con essi se non ho dei neuroni che mi permettono di fare questo? Ovviamente ci sono dei meccanismi del sistema visivo che ci permettono di essere bravi in tutte le condizioni che ci si possono presentare. 3 sono i principali fattori. Prima abbiamo visto questa cellula di V4 e questa cellula di MT (lo stesso discorso si può fare per V1 e per la retina). Questa cellula era sensibile tra 0,5 e 2,5% di contrasto. Questa addirittura ancora meno, tra lo 0 e il 2,5 % di contrasto, però era una singola cellula. Se vediamo cosa fanno le altre vediamo che mostrano una curva meno pendente e che quindi segnala un range più ampio di contrasti. Idem per questa cellula; addirittura non va incontro a saturazione e quindi segnala tutto il range. Questa ha un range spostato: la sua sensibilità è posta attorno al 75% di contrasto. Questo avviene anche in MT -come vedete- e avviene anche in V1. Quindi la presenza di neuroni diversi che hanno punti di saturazione diversi fa si che tutto il range di contrasti sia coperto. Quindi se io sarò in una giornata molto luminosa o poco luminosa verranno reclutati nel mio sistema visivo neuroni diversi a seconda di quello di cui ho bisogno e di quello che la scena mi propone. C'è un'ampia variabilità nella posizione di questi range o intervalli dinamici di risposta. L'altra cosa che abbiamo appena detto, anche la pendenza varia, quindi di nuovo recluterò cellule più o meno pendenti a seconda delle esigenze che la scena mi impone.

L'ultimo meccanismo che è quello cruciale in questo contesto è l'**adattamento al contrasto** che si esplica massivamente nel nucleo genicolato, ma anche in altre aree tipo V1, e che è un fenomeno, al di là del contrasto, pervasivo nel sistema nervoso, cioè ci si adatta (non so se l'avete sperimentato a lezione) al movimento, ci si adatta al colore, ci si adatta a tutti gli elementi della scena visiva. In molti casi vengono studiati anche attraverso le illusioni per rilevare questi meccanismi nell'individuo. Allora nel caso dell'adattamento al contrasto che succede? Che queste curve di risposta che noi abbiamo visto variano notevolmente se il neurone è adattato o non adattato. Che significa? Cioè se io l'ho stimolato intensivamente con un contrasto di mio interesse.

- Vediamo ad esempio una cellula M del genicolato, la stessa di prima. In condizioni normali, cioè nella parte con i simboli vuoti, aveva una risposta di questo tipo. Se io la adatto, cioè la stimolo in maniera ampia con un contrasto, la sua curva cambia radicalmente. Essa stessa si adatta e diventa sensibile a range diversi; a quei range a cui la nuova condizione ambientale ha imposto di essere sensibile per poter svolgere efficacemente il suo compito.

- Anche la cellula P si adatta ma in maniera molto meno ampia; quindi di nuovo si ha una sorta di specializzazione di cellule diverse.

Allora vediamo se si riesce ad arrivare alla parte un po' più divertente. Allora già in quest'ultima sezione abbiamo visto prima il comportamento del singolo neurone. E' quello il modo in cui si sono scoperte la maggior parte delle cose. Poi però abbiamo visto che c'è una grossa variabilità, sia in termini di cosa fanno le varie aree, sia all'interno della stessa area, come si specializzano i vari neuroni o in tipi cellulari proprio diversi, come M e P ad esempio, oppure nello stesso tipo cellulare (ad esempio in V1 ci sono le cellule semplici che però rispondono in maniera diversa al contrasto e

si sono in un certo senso spartite i contrasti per cui sono responsabili in modo da dare una segnalazione efficace in tutte le condizioni ambientali che mi si presentano).

Quindi il passo successivo è quello di occuparsi di studiare **popolazioni di neuroni**.

- Banalmente lo si può fare come abbiamo fatto noi adesso registrando da centinaia di neuroni in ogni area e facendoci un'idea di qual'è tutta la variabilità e se questa riesce a coprire e a spiegare tutti i comportamenti che l'uomo è in grado di produrre. Questo è stato fatto per il nucleo genicolato, per V1 e per tutte le aree che abbiamo visto, ottenendo delle risposte di popolazione in modo da poter dire "MT in generale risponde complessivamente al contrasto con una curva di questo tipo". Curva che, rispetto a quelle che abbiamo visto, è molto meno pendente, molto meno sensibile, ma di fatto è quello l'output globale di tutta la popolazione che è formata e che prende l'informazione da tutti i singoli neuroni da cui è composta.

- Un altro modo alternativo è quello di usare una tecnica che proprio ci da l'informazione complessiva di tutta la popolazione. Un esempio, ma non l'unico, è quello dell'utilizzo della risonanza magnetica. Qui si va a valutare il flusso emodinamico; quindi si perde la risoluzione spaziale del singolo neurone ma si acquista una visioni complessiva della popolazione. Ovviamente si basa su delle assunzioni che correlano questa variazione di flusso emodinamico alla risposta dei singoli neuroni che ci stanno sotto; quindi la risposta sappiamo che è legata alla domanda metabolica, sappiamo che i neuroni richiedono energia ed ossigeno per il proprio metabolismo, quindi arriviamo a concludere che se io misuro il flusso di sangue avrò una misura indiretta dell'attività di tutta la popolazione sottostante a quell'area e alla regione spaziale che io sto analizzando. E questa è la risposta dell'area V1 con la risonanza magnetica.

E' stata messa in stretto paragone con la risposta dei singoli neuroni e vediamo che effettivamente questa corrispondenza ipotizzata è reale. Cioè che la variazione del flusso sanguigno emodinamico nelle varie aree è proporzionale in qualche forma all'attività dei singoli neuroni. E quindi stato dimostrato che l'attività che io ho calcolato sommando semplicemente i singoli neuroni che ho registrato in V1 corrisponde proprio anche alla scarica media calcolata tramite flusso umorale. Questo ovviamente ci ha permesso di studiare il contrasto di luminanza e tutte le altre proprietà non solo sull'animale ma anche sull'uomo che stava svolgendo dei comportamenti e ci ha permesso di verificare che quanto detto fino ad adesso sui sistemi nervosi di solito dei primati ma anche di altri mammiferi vale anche per noi. Questi meccanismi sono quindi effettivamente presenti anche dentro il nostro sistema visivo.

Passiamo all'individuo

Abbiamo visto in apertura della lezione che abbiamo sperimentato quanto il contrasto fosse importante per il nostro sistema visivo. Prima dell'avvento della risonanza magnetica e delle altre tecniche, ma ancora adesso in concordanza con queste tecniche, gli scienziati hanno reputato interessante anche valutare quali fossero le abilità degli individui in relazione alle varie proprietà del sistema visivo -in particolare del contrasto di luminanza perchè oggi ci occupiamo di questo. Quindi di fatto sono state messe a punto tutta una serie di procedure sperimentali che sulla base dell'eleganza del paradigma sperimentale andavano a svelare i meccanismi sottostanti ai comportamenti degli individui. Quindi studiando il comportamento dell'individuo si è andati a cercare quale fosse il correlato fisiologico ipotizzabile e se il comportamento concordasse con le scoperte fisiologiche fino ad allora presenti o fino ad arrivare a ipotizzare cose che ancora non erano state scoperte. E' un po’ quello che abbiamo fatto stamattina, cercando sempre un parallelismo tra un comportamento percettivo e quello che i neuroni stavano facendo. Per fare questo ciò che si analizza non è più la risposta fisiologica di un neurone ma è la risposta dell'individuo in toto; quindi

si va a valutare le sue sensazioni e il suo comportamento e si va a variare, come per i neuroni, il tipo di stimolo e l'intensità di stimolo che gli vado somministrando. Quindi, esattamente come per i neuroni, i soggetti sono stati messi davanti al monitor di un computer con tutti degli elementi parametrizzati. Posti ad una certa distanza dal computer, gli sono stati mostrati gli stessi identici reticoli che sono stati mostrati ai neuroni varianti in contrasto con procedure randomizzate e sono state studiate esattamente le stesse cose (la sua sensibilità al contrasto, la sua capacità di adattamento al contrasto come abbiamo visto adesso per il genicolato laterale) per trovare delle corrispondenze e per verificare che effettivamente anche l'individuo fosse bravo allo stesso modo dei neuroni oppure che il suo comportamento in generale fosse compatibile. E che cosa si va a misurare? Si possono misurare tantissime variabili e oggi sono anche quasi sempre associate a valutazioni di tipo elettrofisiologico oppure di risonanza magnetica. Si misura il contrasto percepito, il tempo che un individuo impiega a rispondere e la sua accuratezza nella risposta. E che cosa si elabora nel caso del contrasto? Si elaborano delle curve psicometriche di risposta al contrasto. E come sono queste curve? Com'è che l'individuo risponde? In questo modo. All'aumentare del contrasto dei vari stimoli (ovviamente sono stati testati tutti gli stimoli possibili immaginabili e tutte le condizioni sperimentali) se io misuro l'accuratezza dell'individuo nel rispondere al contrasto vedo che anche per lui esiste una soglia al di sotto della quale fa a "chance level", cioè non riesce a discriminare la presenza o l'assenza o non riesce a individuare una proprietà dello stimolo a bassissimi contrasti. Oltre a ciò esiste anche per lui una porzione in cui è massimamente sensibile a piccole variazioni di contrasto (dynamic range) ed esiste una fase di saturazione in cui variazioni ulteriori di contrasto non corrispondono a variazioni nella sua accuratezza nella risposta. Questo è il soggetto FP, questo è il soggetto SL. Soggetti diversi possono avere sensibilità leggermente diverse; soggetti affetti da alcune patologie, ad esempio neuriti ottiche, cambiano i loro valori di sensibilità e può quindi essere utilizzato come elemento potenzialmente diagnostico insieme ovviamente ad altri fattori.
E'incredibile quanto di simile ci sia tra l'attività dei neuroni e l'attività di un individuo ed è qui che in questo modo è dimostrato completamente il parallelismo ed è rintracciato il correlato neurofisiologico del comportamento dell'individuo. Questo, come vedete, è anche quello che abbiamo sperimentato stamane con l'immagine della scimmia in cui sottosoglia non riuscivamo nel riconoscimento. Quello è ovviamente uno step successivo: il riconoscimento di un oggetto, per il quale il contrasto è necessario. Però c'era una soglia al di sotto della quale non riuscivamo a dare a risposta corretta. Non si poteva percepire proprio il range dinamico perchè appunto il riconoscimento è o tutto o nulla, era già avvenuto; però se avessimo fatto numerose ripetizioni randomizzate per brevi periodi di tempo saremmo stati in grado di riconoscere o non riconoscere l'oggetto e anche piccole variazioni del suo contrasto ci avrebbero aiutato(dipende ovviamente da come l'esperimento viene concepito). E infine c'era il fenomeno di invarianza. Quindi è una curva sigmoide che descrive il nostro comportamento in relazione al riconoscimento degli oggetti e anche alla percezione del contrasto di luminanza.

In conclusione quindi abbiamo detto e dimostrato e visto visivamente che il contrasto è fondamentale nell'elaborazione della scena e se questo viene ridotto o tolto ci impedisce di riconoscere gli oggetti, di vederli propriamente, di riconoscere le tessiture, di attribuire più o meno salienza in maniera automatica alla scena visiva. Abbiamo visto che i singoli neuroni lungo la gerarchia e anche all'interno di una stessa area hanno curve di risposta al contrasto molto simili caratterizzate da una soglia, da un range dinamico, da una saturazione; sono anche caratterizzati dall'adattabilità di questi pool alle varie condizioni ambientali. Poi abbiamo visto che c'è un match ottimo, perfetto, tra l'attività dei singoli neuroni e l'attività dell'individuo sia misurata con strumenti quali la risonanza sia misurata semplicemente dal suo comportamento e quindi abbiamo un quadro completo del correlato neurofisiologico del contrasto di luminanza. Chiudo solo con una frase dicendo: questa è una storia ma è parte della storia perchè poi ovviamente su queste curve vanno ad agire tutta una serie di funzioni cognitive. Ora, il nostro compito nella vita non è di certo andare in

giro a riconoscere dei contrasti degli oggetti; è solo una cosa funzionale, utilizziamo il contrasto per altri scopi. E quindi ci saranno tutta una serie di impostazioni cognitive e di funzioni cognitive, quali ad esempio l'attenzione o la memoria, che vanno a influenzare in maniera fisica e fisiologica le curve di risposta che abbiamo visto. Giusto per far capire in concreto a livello fisiologico che vuol dire: che fa l'attenzione a queste curve? Cioè se io vi chiedo di fare attenzione o ignorare un elemento oppure se io sottopongo a un neurone vari contrasti e metto l'attenzione dentro il campo recettivo del neurone o spostata in qualunque altro posto della scena e studio lo stesso neurone in queste 2 condizioni della scena con l'attenzione dentro e l'attenzione fuori, che succede alla sua curva? Rimane uguale? Cambia? Ovviamente cambia! Si adatta, cosi come abbiamo visto un adattamento fisico a livelli di contrasto diverso. Si adatta in vari modi, ancora non c'è un quadro completo di come questo avvenga non c'è ancora un accordo tra i ricercatori che se ne occupano.

- Ad esempio alcuni sostengono che data una curva di questo tipo, come abbiamo visto adesso in V1, in V4, l'attenzione fa una cosa del genere: cioè, come per l'adattamento, fa scivolare la curva, fa shiftare la curva verso sinistra. Che significa? Che io aumento la sensibilità al contrasto. Cioè se io sto più attento, sono più bravo e più sensibile ai bassi contrasti. E' intuitivo, però esiste proprio un correlato neurofisiologico cioè la curva dei neuroni shifta a sinistra, si sposta.

- Altri ricercatori hanno trovato un effetto leggermente diverso: la curva viene potenziata. Se io faccio attenzione a un particolare contrasto, a un particolare porzione della scena visiva le curve di risposta al contrasto dei miei neuroni vengono potenziate. Più alto è il contrasto più le curve vengono potenziate.

Quindi esiste tutto un processamento fisico dello stimolo che aumenta nella gerarchia del visivo e poi esistono tutta una serie di effetti e di modulazione di queste segnalazioni fisiche e fisiologiche che rappresentano poi il puzzle completo di un individuo e che ci permettono di agire e muoverci, percepire, prendere, riconoscere nella vita di tutti i giorni.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 3/4/2013 (1)

Fisiologia II e psicologia- 03-04-2013

Sbobinatore: Chiara Girotto

MECCANISMI NEUROFISIOLOGICI DEI MOVIMENTI SACCADICI

In particolare oggi ci concentreremo sui meccanismi neurofisiologici dei movimenti saccadici. I movimenti saccadici sono un tipo di movimenti oculari, ce ne sono altri, quindi all'inizio vi farò una breve panoramica su quali sono i vari tipi di movimenti oculari e poi ci concentreremo su questi per capire quale sia la circuiteria, come vengono controllati e quali siano i meccanismi principali.

Di solito è un argomento che viene affrontato in maniera approfondita nell'ambito della fisiologia perché il sistema saccadico è un piccolo modello del sistema motorio poiché è molto semplice, ci sono pochi muscoli da controllare per muovere gli occhi e ci sono dei meccanismi che sono stati molto studiati e quindi ci servono anche per capire il controllo motorio in sistemi più complessi come movimenti del corpo, movimenti più articolati, organizzati e che richiedono l'uso di più

muscoli e maggior coordinazione. Questo, invece, è un piccolo modello abbastanza semplificato e di cui si sa molto ed è uno dei motivi per cui viene molto studiato. Un altro motivo è perché i movimenti oculari sembrano essere una finestra sulla mente, cioè "dimmi dove guardi e ti dirò a cosa stai pensando, a cosa stai facendo attenzione". Quindi lo studio dei movimenti oculari è stato utilizzato in una serie di studi che hanno indagato le funzioni cognitive o la percezione in conti complessi perché magari spostare gli occhi vuole dire anche andare a vedere un oggetto di interesse. Quindi ci sono tutta una serie di studi che usano i movimenti oculari per indagare altri fenomeni. Comunque nonostante sia molto studiato rimangono un sacco di questioni irrisolte.

Se noi ad esempio facciamo vedere un'immagine, come il volto di una bambina, e diciamo al soggetto di osservare il volto liberamente, andando a registrare i movimenti oculari, si nota un pattern come quello sulla slide (schema sotto). Ci sono delle zone del volto, ossia occhi, bocca, naso, che vengono guardate più spesso. Questo ci dice qualcosa sulla rilevanza di certe caratteristiche, ad esempio nell'esame percettivo di un volto. Tali caratteristiche su cui gli occhi si concentrano maggiormente sono ciò che ci permette di riconoscere un volto e distinguerlo da un altro. Quindi è per questo che ci sono una serie di studi che analizzano anche il comportamento oculomotorio completamente libero dei soggetti per indagare altre cose.

In un altro esempio viene mostrata a dei soggetti una scacchiera con dei quadratini neri e bianchi e viene detto ai soggetti di guardarla bene per memorizzare la posizione dei quadratini neri. Nello schema a destra sono indicate le tracce dei movimenti oculari nell'ispezione visiva dell'immagine a sinistra. Si vede che, siccome la concentrazione del soggetto in questo caso è guidata, allora le fissazioni saranno una serie di movimenti oculari che andranno a fissare a mano a mano i vari quadratini per memorizzarne la posizione. Poi viene chiesto al soggetto senza lo stimolo visivo di ricordare dov'erano i quadratini. Sulla destra, in basso, si vedono le fissazioni in assenza dello stimolo dei quadratini neri, mentre in basso sulla sinistra c'è solo un patch senza i quadratini. Si vede che il soggetto, mentre cerca di ricordare dov'erano i quadratini, muove gli occhi mimando quello che aveva fatto prima. Questo ci dice che le informazioni che ci danno i movimenti oculari dicono qualcosa sui processi mentali cognitivi, e anche che non solo si possono fare movimenti oculari verso bersagli visivi ben precisi, ma anche, ricordando, verso bersagli memorizzati.

Il sistema oculomotore ha 2 funzioni principali:

- Portare le immagini di oggetti di interesse sulla fovea, in modo da fare un'analisi percettiva visiva accurata
- Stabilizzare/mantenere le immagini sulla retina. Ad esempio, quando un oggetto di interesse si sta muovendo e bisogna seguirlo con lo sguardo, oppure quando noi ci muoviamo, tutti i nostri movimenti fanno muovere le immagini sulla retina, quindi ci sono dei compromessi tra esplorare con lo sguardo, ossia foveare gli oggetti di interesse, e mantenere una stabilità sulla retina. Ovviamente in organismi che hanno un occhio non differenziato in cui nella retina non c'è una regione foveale di maggiore acuità e con prestazioni migliori, non ci sarà bisogno di foveare via via gli oggetti. Quindi questa è una caratteristica che deriva dalla struttura retinica.

Ci sono diversi tipi di movimenti oculari e diverse classificazioni:

1)

a) Movimenti riflessi

b) movimenti volontari

2)

a) Movimenti coniugati (2 occhi si spostano nella stessa direzione e con la stessa ampiezza)

i) Movimenti saccadici

(rapidi, salti dello sguardo da un punto ad un altro

Fatti di continuo per esplorare il mondo visivo)

ii) Movimenti di inseguimento lento

(fluidi e continui

Fatti per seguire uno stimolo in movimento e stabilizzare la sua immagine sulla retina

Adattivi

Esempio: se un animale deve seguire con lo sguardo la preda che si sta muovendo deve essere assolutamente sicuro di monitorare la traiettoria e lo potrà seguire con questi movimenti lenti)

iii) Riflesso vestibolo-oculare

(involontario

Per compensare scivolamenti dell'immagine sulla retina dovuti principalmente al movimento dell'individuo

Innescato da un segnale proveniente dai canali vestibolari legati al senso dell'equilibrio e della stabilità della testaàun movimento rotatorio della testa innesca un movimento compensatorio degli occhi che ricentra lo sguardo)

iv) Riflesso opto-cinetico

(involontario

Per compensare scivolamenti dell'immagine sulla retina dovuti principalmente al movimento dell'individuo

Innescato da un segnale proveniente dalla retinaàlo scivolamento rapido dell'immagine sulla retina innesca un movimento compensatorio degli occhi)

b) Movimenti non coniugati (2 occhi si spostano in direzione diversa e con diversa ampiezza)

i) Movimento di vergenza

(convergenza e divergenza degli occhi in modo che la fovea sia centrata sull'oggetto di interesse

Per guardare sulla stessa linea dello sguardo oggetti a diversa distanza: lontani (divergenza), vicini (convergenza)

Diversa direzione: nella convergenza entrambi gli occhi si dirigono verso il naso, nella divergenza entrambi gli occhi si dirigono lateralmente.

Generalmente della stessa ampiezza, ma non sempre poiché l'oggetto di interesse può trovarsi spostato a sinistra o a destra rispetto alla linea dello sguardo quindi l'ampiezza può essere leggermente differente per il movimento dei 2 occhi.

Di solito sono accompagnati dall'accomodazione, cioè un cambiamento della curvatura del cristallino che serve a mettere a fuoco gli oggetti; se si fissa un oggetto più vicino e poi uno più lontano, la curvatura del cristallino andrà modificata di conseguenza per mantenere a fuoco l'immagine)

I MOVIMENTI SACCADICI (slide…)

I movimenti saccadici sono dei salti dello sguardo.

La diapositiva mostra una rappresentazione schematica in cui si vede, in alto, la posizione dell'occhio che è ferma sull'oggetto bersaglio e poi si sposta con un salto ad una nuova posizione.

Sotto è rappresentato il corrispondente profilo di velocità dell'occhio. L'occhio che è fermo (vel=0) aumenta la sua velocità fino ad un picco, che è la parte intermedia della saccade, per poi diminuirla fino a tornare a 0. Questo è un profilo molto stereotipato: il profilo di velocità delle saccadi è sempre uguale.

Sotto si trova il profilo di accelerazione dell'occhio. In questo caso l'occhio, che è fermo, non ha nessuna accelerazione, poi questa aumenta con un picco positivo, va a diminuire con un picco negativo e torna a 0.

(slide…)

Questo è un profilo, invece, di spostamento dello sguardo fatto da una serie di saccadi concatenate di diversa ampiezza e direzione, divise per la loro componente orizzontale e verticale. Ciò sembrerebbe contro intuitivo perché noi facciamo dei movimenti che sono l'insieme della componente orizzontale e verticale, quindi ad esempio faremo tutti i tipi di movimenti obliqui, però il modo con cui vengono studiati è spesso di dividere la componente orizzontale e quella verticale poiché è proprio il sistema nervoso che lo fa, ossia i movimenti orizzontali e verticali sono codificati e controllati da strutture diverse.

CARATTERISTICHE FENOMENOLOGICHE DEL MOVIMENTO SACCADICO

- Movimenti molto rapidi, fino a 900°/sec
- Movimenti stereotipati e più o meno immodificabili dopo la partenza del segnale motorio, cioè quando la saccade viene programmata e parte lo stimolo dal motoneurone che fa effettivamente contrarre i muscoli oculari, a quel punto non c'è nessun sistema di feedback che può correggere strada facendo la saccade già partita. Quindi quando magari il sistema, per segnali visivi o altri tipi di segnali, capisce che va corretto il punto di arrivo finale della saccade, di solito ci sono delle piccole saccadi di aggiustamento che vanno ad aggiustare la posizione finale, ma il movimento non viene corretto in itinere.
- Il sistema saccadico è capace di adattamento. Ci sono dei parametri ben fissati nel sistema nervoso che controllano quali siano le codifiche neuronali necessarie per ottenere un certo

tipo di movimento saccadico. Se ad un certo punto, per qualche tipo di variazione, ottica o meccanica, il segnale nervoso non ottiene il risultato voluto, allora il sistema si adatta, ossia riprogramma i parametri per riottenere la saccade voluta anche in condizioni alterate. Ciò avviene, per esempio, quando c'è un problema ad uno dei muscoli oculari che risulta indebolito, quindi lo stesso segnale non provoca una contrazione sufficiente per spostare l'occhio di quell'ampiezza voluta.

- Le saccadi vengono fatte in risposta a:
  - stimoli visivi, per fovearli
  - stimolo uditivo (se si sente un rumore improvviso, si può girare lo sguardo alla fonte sonora anche se non si è visto nessuno stimolo visivo)
  - stimolo tattile (se viene toccato il braccio si può andare a vedere il punto in cui è stato toccato)
  - ricordo di una posizione spaziale di uno stimolo visivo (se viene visto un flash di luce in una specifica posizione si può fare una saccade con elevatissima accuratezza esattamente in quella posizione solo al ricordo dello stimolo, come se questo fosse presente)
  - comando verbale (se viene ordinato di guardare in un dato punto, gli occhi faranno un movimento in quel punto anche se non c'è niente nello spazio che ancora la posizione finale del movimento saccadico)
  - Le saccadi sono stereotipate perché hanno un profilo di velocità ed accelerazione sempre uguale e c'è una relazione ben precisa tra i parametri che le descrivono. Se si ha una saccade di una determinata ampiezza, essa sarà sempre corrispondente ad una determinata velocità: più aumenta l'ampiezza della saccade, più aumenta la velocità. Ciò perché la durata della saccade deve rimanere entro un certo range, quindi se il movimento è più ampio è necessario aumentare la velocità di picco. Tale relazione tra ampiezza, velocità e durata viene definita SEQUENZA PRINCIPALE.

Esempio: la slide mostra un grafico ampiezza-velocità con saccadi piccole, di ampiezza al massimo di 4°, risultato di un lavoro sperimentale vero in cui i soggetti facevano movimenti oculari verso bersagli vicini al punto centrale di fissazione. La velocità di picco quindi varia tra 10-15°/s e 180°/s.

La sequenza principale è dovuta all'esistenza di una relazione ben precisa tra i segnali nervosi che codificano la velocità e quelli che codificano l'ampiezza e la posizione.

I MUSCOLI OCULARI

Il sistema motorio oculare comprende in tutto 12 muscoli, 6 per occhio, che circondano il globo oculare rendendo possibile tutti i tipi di rotazione.

- retto laterale e mediale

(posti sul piano orizzontale

Servono per fare spostamenti verso destra o verso sinistra mantenendo la linea dello sguardo sempre allo stesso livello)

- Retto superiore ed inferiore

(ponendo l'occhio al centro dell'orbita, in posizione rilassata, permettono di spostare lo sguardo verso l'alto o verso il basso. Questi movimenti –verso l'alto e verso il basso- in realtà li possiamo fare anche quando l'occhio, ad esempio, è spostato tutto verso sinistra, il movimento, in questo

caso, non sarà solo su-giù ma implica anche intrarotazione, quindi oltre ai retti intervengono anche gli obliqui)

- Obliquo superiore ed inferiore

(Obliquo superiore passa attraverso una forcella ossea sopra l'occhio, la troclea, e si inserisce dietro al retto superiore fasciando il globo oculare.

Obliquo inferiore fascia da sotto l'occhio.

Permettono di alzare l'occhio ruotandolo, quando questo si trova in una posizione non centrale. Dunque permettono tutti i tipi di combinazione di elevazione o depressione dell'occhio e di intorsione (verso il naso) o estorsione (verso l'esterno).)

Per fare un movimento degli occhi sull'asse orizzontale si contraggono i muscoli retti. Per esempio, per spostare a destra si contrae il retto laterale dell'occhio destro e mediale dell'occhio sinistro.

Per fare un movimento verso l'alto o verso il basso dipende dalla posizione orizzontale dell'occhio, dunque sarà una combinazione del lavoro degli altri muscoli (retto superiore e inferiore, obliqui).

I NUCLEI

Questi muscoli sono innervati dalle fibre dei motoneuroni che si trovano nei nuclei che ci sono nel tronco encefalico.

- nucleo dell'abducente

(pontino

Innerva il retto laterale)

- nucleo trocleare

(mesencefalico, all'altezza del collicolo inferiore

Innerva l'obliquo superiore)

- nucleo dell'oculomotore

(innerva il retto mediale, superiore, inferiore e l'obliquo inferiore

Le fibre parasimpatiche innervano il muscolo elevatore della palpebra, muscolo ciliare e il muscolo costrittore della pupilla)

Il nucleo dell'oculomotore e dell'abducente sono legati da un fascio di fibre che sono il fascicolo longitudinale mediale.

Aspetti patologici:

- La compromissione di questi nuclei provoca delle compromissioni selettive dei movimenti oculari. Ad esempio se è lesionato il nucleo dell'abducente si avranno problemi solo sull'abduzione e l'adduzione e non su altri tipi di movimento.
- Tutti i tipi di lesione di questi nuclei provocano la percezione di diplopia, ossia lo sdoppiamento dell'immagine. Questo perché normalmente serve un lavoro di tutti i muscoli oculari per mantenere e produrre movimenti coniugati dei due occhi e quindi mantenere la stessa proiezione sulla retina delle immagini. Se ad un certo punto un occhio si sposta in modo corretto mentre l'altro, per una lesione lateralizzata di uno dei nuclei, non si contrae allo stesso modo non si sposterà a sufficienza e quindi ci sarà uno sdoppiamento dell'immagine. Ovviamente a seconda di qual è la lesione ciò può avvenire per movimenti diversi. Ad esempio se viene leso il nucleo dell'abducente e viene fatto un movimento orizzontale, questo è corretto in un occhio, mentre errato nell'altro per mal funzionamento del retto e si avrà diplopia. Mentre se, mantenendo lo sguardo al centro, viene fatto un movimento verticale non si avrà diplopia perché il retto laterale non è implicato in questo movimento.
- Ptosi, ossia abbassamento del livello della palpebra, per lesioni che riguardano il nucleo dell'oculomotore perché questo nucleo controlla anche il muscolo elevatore della palpebra.
- Midriasi, ossia dilatazione pupillare anche in condizioni di luce normale, per lesioni che riguardano il nucleo dell'oculomotore, perché questo nucleo controlla anche il muscolo costrittore della pupilla.

Dettagli sulle singole lesioni e gli effetti sulle posizioni dell'occhio si trovano nel Candell.

Come si muovono questi muscoli? (slide …)

Sono state fatte delle registrazioni a livello dei motoneuroni di questi nuclei.

La figura mostra un tracciato di un motoneurone del nucleo dell'abducente mentre venivano eseguite delle saccadi.

Le saccadi partono da un punto iniziale, ci sono 3 saccadi con la stessa direzione, ma di diversa ampiezza e poi ce ne è una nella direzione opposta.

Nella parte inferiore della figura sono mostrate le scariche dei motoneuroni. Poco prima e in corrispondenza della saccade c'è una scarica molto elevata seguita da un po' di silenzio in una fase stazionaria. Poi c'è un'altra scarica ad elevata frequenza seguita da una scarica sostenuta, non più dal silenzio. Quindi c'è un'altra scarica abbastanza sostenuta un po' più lunga seguita da un'altra scarica sostenuta un po' più frequente. Poi c'è un po' di silenzio e poi c'è un'altra scarica sostenuta.

La parte superiore mostra il profilo della posizione dell'occhio durante una saccade. Dal punto di vista della posizione, l'occhio fa un salto. Dal punto di vista della velocità c'è un aumento rapidissimo, un picco ed una diminuzione altrettanto rapida. A questo corrisponde, nel tracciato inferiore, una parte ad alta frequenza di scarica detta PULSE, o impulso, che è una scarica di tipo burst (rapidissima), poi invece c'è una scarica sostenuta, un po' più tranquilla, ma che dura di più, detta STEP, o gradino. Queste due componenti codificano cose diverse, che verranno dette in seguito. Dunque il motoneurone mostra un'attività bifasica: una fase molto rapida e ad altissima frequenza, ed una fase di scarica sostenuta che la segue.

Esempio: se viene eseguita una saccade verso sinistra, è necessario contrarre il retto laterale sinistro ed il retto mediale destro (ma viene registrata solo l'attività del nucleo dell'abducente, quindi del retto laterale).

Nella prima saccade c'è un'attività fortissima, che è l'impulso, che serve proprio a vincere le resistenze viscose del globo oculare. L'intensità, o meglio la frequenza di scarica del neurone nella fase burst codifica la velocità, quindi più è alta la frequenza e più l'occhio si muoverà velocemente.

Nella fase successiva il neurone è silente.

Un altro burst e l'occhio si sposta. Questa scarica dura meno ed è un po' meno alta la frequenza perché è una saccade più corta e di minor ampiezza.

Poi c'è un segnale sostenuto che è la codifica della posizione dell'occhio nell'orbita perchè quando si sposta lo sguardo è necessario mantenere la posizione dopo la saccade per fare un campionamento visivo dell'oggetto di interesse, però l'occhio è fissato ai muscoli, che hanno una resistenza elastica e dunque tendono a tornare in posizione rilassata perciò l'occhio tornerebbe nella sua posizione di riposo al centro dell'orbita. Dunque serve una codifica attiva della posizione per mantenerla. Queste tre saccadi successive portano progressivamente l'occhio più a sinistra nell'orbita e questo corrisponde ad un aumento della frequenza della scarica sostenuta. In pratica più l'occhio si trova verso il lato sinistro in questo caso, e più sarà alta la frequenza di scarica di questa parte tonica della risposta dello step. E' proprio una codifica assoluta della posizione dell'occhio nell'orbita e il fatto che la scarica sia sostenuta tiene l'occhio fermo nella posizione voluta.

Viene fatta poi una saccade in direzione opposta, quindi verso destra in questo caso, dunque ci sarà una contrazione del retto mediale sinistro anziché del retto laterale. Quindi il burst di attività del retto laterale non c'è, ma ci sarà invece un burst a livello del motoneurone che innerva il retto mediale. Però c'è lo stesso una scarica sostenuta a bassa frequenza rispetto alla precedente che codifica la posizione nell'orbita perché serve anche una minima contrazione del retto laterale per tenere l'occhio lì. Questo ci dice già qualcosa sul fatto che in realtà spostare lo sguardo è sempre il risultato di un lavoro di cooperazione e antagonismo dei muscoli oculari. In questo caso, cioè il retto laterale e il retto mediale fanno un lavoro antagonista, quando si deve contrarre uno, l'altro si deve rilassare, e ciò dev'essere un lavoro di squadra ben coordinato per ottenere esattamente la saccade dell'ampiezza voluta.

Domanda: allora si può dire che la scarica pulse sia efferente e la scarica step afferente o sono tutte e due scariche efferenti?

In realtà sono tutte e due efferenti perché lo step non è un segnale esterno che indica che l'occhio è ruotato, è un segnale attivo di controllo di quella posizione, o meglio del mantenimento di quella posizione. Non è un feedback.

Domanda: a cosa è dovuta la differenza durante lo step di frequenza dell'impulso?

È dovuta al grado di deviazione rispetto alla posizione di riposo, alla posizione assoluta dell'occhio nell'orbita. Quindi ad esempio rispetto alla posizione centrale, il retto laterale di sinistra avrà gradi di contrazione sempre maggiori man mano che si sposta l'occhio verso sinistra e questo corrisponderà ad una scarica tonica del gradino, sempre più elevata, ma sempre comunque inferiore a quella dell'impulso. Dunque dipende dalla posizione dell'occhio nell'orbita e non è un feedback, è

un segnale che viene inviato dai centri di controllo del movimento oculare per mantenere l'occhio in posizione.

Domanda: la posizione in cui un certo tipo di scarica non è sostenuta è quella centrale a riposo?

Sì, in realtà quello rappresentato si riferisce ad un motoneurone, quindi non è detto che in questo esempio sia la posizione centrale. Perché i motoneuroni sono tutti localizzati per innervare ognuno un fascio di fibre del muscolo e vengono reclutati di mano in mano che servono per la contrazione, per quel motoneurone quella posizione non fa contrarre le sue fibre di pertinenza, ma non è detto che sia la posizione centrale anche se idealmente lo può essere.

Quindi la scarica sostenuta mantiene la contrazione tonica del muscolo.

Riassumendo, l'attività del motoneurone è di tipo impulso-gradino. L'impulso è un'attività impulsiva che è caratterizzata da un rapido aumento della frequenza di scarica. Codifica esattamente i due parametri delle saccadi, ossia la durata dell'impulso codifica la durata della saccade (la parte di movimento), mentre la sua ampiezza (frequenza di scarica) determina la velocità. Il gradino è la differenza tra la scarica tonica iniziale e la scarica tonica finale della saccade e la sua altezza codifica l'ampiezza della saccade.

I NUCLEI DI CONTROLLO

I motoneuroni ricevono i segnali dalle formazioni reticolari del tronco encefalico contenenti neuroni che codificano l'attività burst e l'attività tonica facendole poi convergere sul motoneurone. Quindi il fatto di separare i movimenti orizzontali da quelli verticali si riflette nel fatto che ci sono due parti della formazione reticolare che codificano separatamente il movimento orizzontale e quello verticale. In particolare, la formazione reticolare paramediana pontina codifica i movimenti orizzontali, la formazione reticolare mesencefalica codifica i movimenti verticali. All'interno di queste formazioni reticolari ci sarà una codifica delle varie componenti di controllo nervoso che andranno a convergere sul motoneurone per innescare la saccade giusta.

Composizione della formazione reticolare paramediana pontina, identica a quella mesencefalica, anche se un po' più complessa perché controlla più muscoli a seconda della posizione.

Sono stati identificati tre tipi di neuroni:

- NEURONI BURST

(suddivisi in varie classi

Attività impulsiva)

- NEURONI TONICI

(attività tranquilla, ma sostenuta nel tempo)

- NEURONI OMNIPAUSA

(nel nucleo dorsale del rafe

Normalmente hanno una scarica sostenuta ad elevata frequenza e smettono di scaricare prima dell'esecuzione di una saccade.)

LA CIRCUITERIA

Il modo in cui è costruito il controllo dei movimenti oculari saccadici è molto fine. Infatti, attraverso reciproche eccitazioni e inibizioni il sistema viene tenuto ben sotto controllo per evitare che all'improvviso inneschi qualche movimento non voluto. C'è un sistema molto complicato di reciproche connessioni che controlla la situazione. In questo modo ci sono molte informazioni in più rispetto a quelle poche che servono direttamente e ciò rende molto controllato l'utilizzo di questa circuiteria. Quindi ogni volta che si muove l'occhio facendo una saccade, non solo c'è la codifica di tutti i parametri della saccade, ma c'è tutto un controllo per cui oltre ai neuroni attivi che codificano i movimenti dell'occhio devono essere silenziati una serie di neuroni che mantengono l'occhio fermo fino a quando non vale la pena di muoverlo. Dunque l'occhio si muove quando tutti sono d'accordo, e questo dà altissima precisione al controllo del movimento oculare.

Domanda: come mai a volte succede che guardiamo anche cose che in realtà non vogliamo guardare?

Perché non tutti i movimenti dell'occhio sono sotto il controllo volontario e consapevole. Il sistema di controllo nel suo complesso dev'essere d'accordo nel guardare proprio in un punto anche in maniera involontaria. Questo perché in realtà c'è qualcosa nel sistema che mappa involontariamente gli stimoli rilevanti nel mondo e se viene attivato un segnale attiva il sistema. Ciò è altamente adattivo poiché spostare l'attenzione alla comparsa di uno stimolo forte e improvviso può essere importante per la sopravvivenza. Ci sono anche casi in cui si è attratti da qualcosa che sarebbe meglio non guardare o fare vedere che si guarda, ma è troppo forte non guardare, ma ciò accade perché è attiva una mappa di salienza che controlla anche la disinibizione del circuito. È solo perché non è sotto il controllo volontario, ma non è che non c'è controllo interno di inibizione ed equilibrio.

La circuiteria volontaria e riflessa in parte è la stessa (motoneuroni, sostanza reticolare), ma a livello sottocorticale e corticale ci sono centri diversi che si occupano delle saccadi riflesse e delle saccadi "ragionate". Ciò non ha niente a che fare con l'equilibrio di eccitazione e inibizione all'interno del sistema, ma con le rappresentazioni di salienza o mappe di rilevanza.

(slide…)

Nella figura si vedono i due occhi e si analizza come viene controllato il movimento verso sinistra. Per muovere gli occhi verso sinistra bisogna contrarre il retto laterale di sinistra e il retto mediale di destra.

Il motoneurone, che si trova nella sostanza reticolare pontina, va ad innervare il muscolo o parte di questo e viene reclutato solo quando serve. Il motoneurone è connesso ad un neurone burst eccitatorio che gli trasmette tutte le informazioni.

Il neurone burst, mentre trasmette un segnale eccitatorio al motoneurone, manda anche un segnale eccitatorio al neurone burst inibitorio, che inibisce il motoneurone che innerva il retto laterale dell'altro occhio, e al neurone burst eccitatorio a livello della formazione reticolare paramediana pontina controlaterale sempre per inibire il retto laterale dell'altro occhio. Al neurone burst eccitatorio arrivano due tipi di segnali: un segnale eccitatorio dai neuroni burst long-lead (a lungo raggio), che ricevono segnali da altre strutture sia sottocorticali sia corticali non riportate nello

schema; un segnale inibitorio dalle cellule omnipausa, che si trovano nel nucleo dorsale del rafe. Queste cellule omnipausa hanno normalmente un'attività sostenuta e quindi inibiscono il neurone burst eccitatorio, ad un certo punto però, vengono silenziate in modo che questa inibizione venga meno e il neurone burst eccitatorio sia libero di eccitare il motoneurone per produrre il movimento saccadico.

Un segnale eccitatorio dei motoneuroni arriva anche al nucleo dell'oculomotore che è responsabile di muovere il retto mediale controlaterale, poiché per il movimento dello sguardo è necessario un lavoro sinergico di entrambi gli occhi, dunque ci sono delle connessioni tra i centri di controllo dei due muscoli implicati.

Nel diagramma a destra si vede la posizione dell'occhio rappresentata schematicamente. Avviene una saccade, nel motoneurone c'è una scarica sostenuta, tonica, all'inizio che codifica la posizione iniziale dell'occhio, poi c'è un'attività impulsiva ad altissima frequenza di scarica in corrispondenza della saccade e poi c'è un'attività tonica che ha un'altra frequenza di scarica maggiore e che codifica la nuova posizione. Ciò ha una corrispondenza nei neuroni burst della formazione reticolare paramediana pontina, che producono la stessa scarica di tipo impulsivo, e le omnipausa, che hanno un'attività sostenuta di base e vengono silenziate proprio durante questa attività impulsiva liberando i neuroni burst eccitatori e quindi permettendo l'attivazione del motoneurone. C'è poi un altro tipo di neuroni, ossia i neuroni tonici, che codificano la posizione. Quindi la convergenza dei segnali burst e tonici arriva sul motoneurone per determinare il segnale bifasico (impulso-gradino) e le cellule omnipausa devono liberare il neurone eccitatorio, quindi la loro attività viene inibita per poi essere ripresa in modo che l'occhio mantenga la sua nuova posizione.

<u>La codifica della posizione ha una relazione ben precisa con il burst perché è l'integrale della velocità </u>(codificata dal burst).

L'integrale è una sommatoria della velocità istantanea (l'area sottesa dalla curva). L'occhio in ogni istante ha una certa velocità, quindi ogni punto ha una certa velocità istantanea, dunque la sommatoria delle velocità istantanee risulta nell'ampiezza della saccade. La componente tonica perciò non è slegata, ma è proprio l'integrale di quell'impulso. Se si ha un impulso con una frequenza di scarica di 100 spikes/s che codifica una velocità di picco di 200°/s, se l'occhio si muove per 1/10 s si avrà una saccade di 20° di ampiezza. Ciò che accade è che la frequenza di scarica viene incamerata da un centro integratore che è responsabile di fare l'operazione di integrale, quindi di mano in mano che ci sono degli spike ad alta frequenza, essi vengono raccolti da questo centro integratore per tutta la loro durata, quando finisce il burst termina l'integrazione e viene rimandato il segnale tonico che indica la nuova posizione.

Il centro integratore si trova a livello del nucleo preposito dell'ipoglosso e del nucleo vestibolare mediale.

Se c'è una lesione di questi due nuclei l'occhio torna alla posizione di riposo. Nonostante sia possibile fare le saccadi, non si riesce a stabilizzare la posizione dell'occhio che quindi torna subito nella posizione di riposo e non è possibile il campionamento dell'immagine di interesse. L'unica cosa possibile è mantenere l'occhio al centro dell'orbita e spostare tutta la testa.

Siccome l'impulso, ampiezza e durata, codifica velocità e durata della saccade, mentre la componente tonica è frutto di un'operazione matematica su quello stesso segnale è per questo che le saccadi hanno una relazione ben precisa tra ampiezza, velocità e durata, poiché è tutto codificato con lo stesso codice.

I neuroni omnipausa si trovano nel nucleo dorsale del rafe e la loro scarica termina 16ms prima dell'insorgenza della saccade e riprende appena è finita. Se vengono stimolate elettricamente le cellule omnipausa mentre l'occhio si sta già muovendo, l'occhio si ferma perché viene meno il segnale eccitatorio in input. Si può dire che i neuroni eccitatori burst decidono dove si vuole fare una saccade e le cellule omnipausa decidono quando. Perché i parametri possono essere già stati codificati tutti, ma se le cellule omnipausa non vengono silenziate l'occhio resterà fermo. Il rilascio dell'inibizione sui neuroni eccitatori è l'innesco della saccade.

IL CERVELLETTO

Il verme oculomotore e il nucleo del fastigio caudale sono implicati nei circuiti di controllo dei movimenti saccadici.

Per anni il cervelletto è stato ritenuto cruciale nell'apprendimento motorio, ossia compiti motori, sequenze motorie, movimenti oculari ecc. Recentemente è stato ritenuto che il cervelletto non sia solo una macchina per apprendere in ambito motorio, ma per apprendere un po' in tutti gli ambiti, anche se ci sono dubbi su fino a che punto e come sia implicato in funzioni cognitive.

Ha una struttura a livello cellulare che sembra fatta appositamente per l'apprendimento, perché ha dei piccoli moduli di microcircuiteria, formati da 3-4 tipi di neuroni, tutti ripetuti e a seconda di quali siano gli input e gli output di quella regione fa lo stesso lavoro per ambiti diversi. Il lavoro delle cellule nelle diverse regioni è lo stesso, ciò che le distingue è cosa arriva in input e cosa danno in output.

Le saccadi si adattano, ossia quando qualcosa cambia, per esempio una piccola lesione dei muscoli dell'occhio, e si vuole fare una determinata saccade, non si possono più utilizzare gli stessi parametri usati in condizioni normali. Il cervelletto dunque ha un modello interno in quanto ha in sé l'idea del risultato che si vuole ottenere e di qual è il risultato ottenuto e le paragona, dunque mette in atto qualche strategia per fare la saccade con le nuove condizioni. Si parla di aggiustamento del guadagno, ossia di aggiustamento di quella funzione che mette in relazione l'input ai neuroni oculomotori con l'output, cioè il risultato dello spostamento degli occhi. L'adattamento avviene sia cambiando la durata del pulse, quindi per ottenere lo stesso risultato è necessario che la parte impulsiva della scarica duri di più, sia cambiando la funzione integrale, cioè nella trasformazione da pulse a step.

(slide…)

Alcune ricerche hanno studiato l'adattamento saccadico in condizioni di laboratorio senza nessuna lesione, ma "fregando" il sistema con uno scherzo visivo. Ad esempio, il soggetto fissa un punto e gli viene detto di fare una saccade verso il bersaglio che compare. Quando il soggetto è già partito, ossia l'occhio si sta già muovendo, il bersaglio viene spostato. Quindi la saccade programmata all'inizio dovrebbe arrivare sul bersaglio, ma quando il sistema visivo arriva al punto e si accorge di non notare nulla, invia un segnale di errore al cervelletto. Il soggetto non si accorge che il target è solo stato spostato perché ci sono dei meccanismi visivi di soppressione della percezione visiva durante il movimento che aiutano a mantenere la stabilità della visione quando l'occhio si muove e che mettono in registro l'immagine prima e dopo il movimento. In questo caso viene sfruttata la parziale soppressione della codifica visiva durante il picco di velocità della saccade. Quando l'occhio si muove al picco di velocità non si ha molta percezione visiva, dunque se il target viene spostato il sistema visivo non se ne accorge e lo giudica come un errore.

(slide…)

La diapositiva mostra la presentazione di una serie di trial, di prove sperimentali in cui il soggetto è sottoposto al "giochino" per un po' di volte, sempre uguale, il bersaglio viene spostato sempre della stessa entità precisa. Il soggetto dunque fa una prima saccade in corrispondenza del bersaglio e poi una saccade di aggiustamento per correggere la prima. Dopo un po' il sistema impara a fare una nuova saccade, cioè visto il bersaglio in un punto, viene messo qualcosa nel guadagno del sistema che dirige la saccade direttamente sul secondo punto anche se il sistema non sa il perché. Dunque all'inizio c'è errore, ma dopo un po' il sistema si adatta. Infatti, se poi non si sposta il bersaglio, la saccade risulta ipometrica, cioè arriva corta, e il soggetto necessita di qualche altro trial per riadattare il sistema.

Il cervelletto si occupa di questo adattamento. La parte dorsale del verme, ossia il verme oculomotore, e i nuclei del fastigio sono i responsabili del fatto che l'impulso abbia la necessaria ampiezza, quindi adattano la velocità della saccade. Il flocculo partecipa invece ad assicurare la corrispondenza impulso-gradino, quindi ad agire sull'integratore. Comunque è difficile che ci sia un meccanismo senza l'altro, quindi spesso i meccanismi implicati sono una via di mezzo.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 3/4/2013 (2)

Lezione di fisiologia del 03/04/2013

Sbobinatore: Silvia Grandi

Revisore: Enrico Tadiello

I MOVIMENTI SACCADICI (2° parte)

Finora abbiamo parlato di cose di più basso livello, ossia dei circuiti sottocorticali di diretto controllo e programmazione delle saccadi. Il sistema di controllo saccadico è però molto più complesso, e comprende una serie di strutture. Oltre a queste formazioni reticolari (pontina e mesencefalica), c'è un'altra struttura sottocorticale molto importante che è il collicolo superiore, e ci sono poi altri centri come la sostanza nigra pasta reticolata, il nucleo caudato e centri corticali come la corteccia parietale posteriore, i campi oculari frontali, i campi oculari supplementari, la corteccia prefrontale e il dorso laterale. Tutte queste strutture entrano in gioco nel controllo dei movimenti oculari con ruoli in parte simili ma in parte differenziati.

IL COLLICOLO SUPERIORE

Il collicolo superiore è la struttura che direttamente controlla le informazioni reticolari, ed è responsabile della programmazione delle saccadi. Viene controllato dalla sostanza nigra. La

sostanza nigra esercita un controllo di tipo inibitorio, cioè i neuroni della sostanza nigra inibiscono il collicolo, in particolare gli strati intermedi e profondi del collicolo che sono gli strati che si occupano della programmazione delle saccadi (le cellule omnipausa inibivano allo stesso modo i neuroni burst eccitatori nelle formazioni reticolari).

Il collicolo è quindi silenziato dalla sostanza nigra e questa inibizione deve essere sospesa per l'esecuzione della saccade. Studi recenti hanno dimostrato che questa disinibizione del collicolo avviene tramite segnali che arrivano dai campi oculari frontali attraverso il caudato; il caudato inibisce, fa tacere la sostanza nigra in modo che venga rilasciata l'inibizione del collicolo e il collicolo sia libero di programmare le saccadi e farle eseguire. (Si tratta dello stesso controllo esercitato dalle cellule omnipausa, la sostanza nigra può essere considerata una struttura omnipausa). Quindi quest'ulteriore forma di controllo, che è uno dei vari modi in cui viene controllato il sistema, prevede addirittura che una struttura venga inibita ed è solo la disibinizione che può fare in modo che i movimenti oculari avvengano davvero.

Ora entriamo nei dettagli di questa struttura. Il collicolo superiore si trova all'apice del tronco dell'encefalo ed è un importante centro di controllo dei movimenti saccadici (subito sotto si trova il collicolo inferiore che è invece una stazione del sistema uditivo). E' una struttura laminare molto complessa (anche sei nei libri di testo si trovano descrizioni un po' schematiche che distinguono strati superficiali, strati intermedi e profondi). Ha sette lamine: le prime tre sono lo strato zonale, lo strato grigio superficiale e lo strato ottico e costituiscono nel loro insieme gli strati superficiali; ci sono poi gli strati intermedi costituiti dallo strato grigio e dallo strato bianco intermedio e infine gli ultimi due strati che sono gli strati profondi grigio e bianco. In generale dal punto di vista istologico lo strato grigio è quello che ha più corpi cellulari mentre gli strati bianchi sono più ricchi di fibre.

Questa complessa organizzazione è stata studiata molto a lungo attraverso studi di stimolazione elettrica e studi di inibizione tramite l'iniezione di lidocaina in regioni specifiche del collicolo in vivo, nel gatto e nel primate, e che hanno permesso di comprendere una serie di aspetti funzionali. Solo recentemente sono stati fatti degli studi in vitro, anche se con risultati spesso controversi, che hanno permesso di capire più chiaramente la relazione tra le diverse lamine.

Da un punto di vista funzionale c'è una differenziazione tra gli strati superficiali da una parte, e gli strati intermedi e profondi insieme dall'altra.

Strati superficiali del collicolo

Gli strati superficiali ricevono delle afferenze dirette dalla retina e delle afferenze dalla corteccia striata (quindi da V1 tornano dei segnali agli stati superficiali) e hanno dei neuroni visivi. Mentre in passato si è ritenuto che questa parte fosse una delle tante stazioni della via visiva, quindi una semplice stazione di passaggio per i segnali visivi, recentemente c'è una convergenza sulla nozione che sia sì una mappa visiva, ma funzionale alla codifica e alla programmazione delle saccadi nello spazio. I neuroni visivi che si trovano negli strati superficiali rispondono agli stimoli visivi, hanno un campo recettivo e rispondono a stimoli in posizioni particolari dello spazio che corrispondono a una porzione della retina ben precisa.

L'attività di scarica di questi neuroni visivi è modulata dall' "intenzione"di fare una saccade. Poniamo ad esempio che l'animale stia fissando un determinato bersaglio e compare uno stimolo visivo nel campo recettivo di un determinato neurone, questo neurone scarica producendo una frequenza di scarica x. Se l'animale per il compito che sta svolgendo è interessato a quel bersaglio e programma una saccade verso quel bersaglio, quindi in futuro sposterà lì gli occhi, si trova che la frequenza di scarica di quel neurone per quello stesso stimolo visivo è incrementata rispetto a una

situazione in cui l’animale ha gli occhi fermi o a una situazione in cui l’animale farà una saccade verso un’altra posizione dello spazio.

In questa slide abbiamo un esempio. Abbiamo una risposta di un neurone a uno stimolo visivo.

- Nel primo caso abbiamo lo stimolo visivo e la programmazione di una risposta dell’occhio e la scarica del neurone risulta aumentata rispetto alla scarica di una risposta visiva.

- Nel secondo caso lo stesso neurone viene registrato in condizioni in cui c’è solo lo stimolo visivo e l’animale non deve fare niente e in questa situazione si registra solo la risposta allo stimolo visivo.

- Nel terzo caso l’animale deve programmare una risposta allo stimolo con la mano (detta risposta di trasmissione allo stimolo), cioè una risposta in cui non deve muovere gli occhi ma deve prendere quello stimolo. Anche in questo caso non c’è nessuna modulazione, ma è presente solo la risposta visiva.

Questa modulazione è specifica per la programmazione di saccadi e non si tratta di un segnale “attenzionale”, cioè sto facendo in qualche modo attenzione a quello stimolo perché programmo un movimento di qualsiasi tipo e per questo la scarica è modulata. Non è così: la scarica è modulata se programmo una saccade proprio nella posizione in cui si trova lo stimolo. (?)

Strati intermedi e profondi

Gli strati intermedi e profondi ricevono afferenze dalla corteccia prestriata e da varie cortecce visive quali cortecce temporali, corteccia parietale e campi oculari frontali. Sono quindi influenzati da un sacco di centri corticali e presentano neuroni oculomotori, cioè neuroni che si occupano proprio di programmazione delle saccadi. Questi neuroni scaricano prima di una saccade contro laterale. (Il collicolo è una struttura doppia, ogni collicolo si occupa di una porzione di mondo di movimento e di una certa ampiezza e di una certa direzione). Queste scariche vanno ad attivare i neuroni burst della sostanza reticolare, quindi quelli long lived, i quali attiveranno neuroni eccitatori che attiveranno poi il contro neurone. I neuroni oculomotori del collicolo sono caratterizzati da campi di movimento (analogo del campo recettivo ma in senso di movimento), cioè sono competenti per saccadi di una determinata direzione e ampiezza.

Questa è una rappresentazione schematica del collicolo. Poniamo che l’occhio sia al centro e che ci siano due bersagli visivi. Si possono individuare sulla mappa i centri corrispondenti ai due bersagli visivi. C’è un’organizzazione topografica. Il campo di movimento può essere quindi considerato come il corrispondente del campo recettivo con la differenza che si tratta di un campo di movimento, cioè serve a muovere l’occhio.

Mappa del movimento

Attraverso Studi di stimolazione elettrica del collicolo si è visto che in tutti gli strati superficiali c’è un’organizzazione topografica precisa delle direzioni e ampiezze di movimento. (In questi esperimenti, svolti agli inizi, veniva posto un elettrodo all’interno del collicolo in una posizione specifica, veniva fatta passare una corrente con una determinata frequenza e si osservava il risultato, cioè come erano stati spostati gli occhi e si registrava lo spostamento)

La mappa del movimento funziona nel seguente modo.

- La direzione rostrale-caudale del collicolo codifica l'ampiezza del movimento.

(Quindi partendo dal centro che corrisponde a 0° mano a mano che il movimento saccadico si sposta lateralmente avremo rappresentazioni via via dalla parte rostrale alla parte caudale del collicolo, ossia dalla parte rostrale alla parte caudale del collicolo sono codificati via via movimenti sempre più grandi).

- La direzione laterale-mediale del collicolo codifica invece la direzione del movimento.

La mappa è costruita in senso logaritmico dalla parte rostrale alla parte caudale: saccadi di piccola ampiezza sono codificate da una grande porzione rostrale e saccadi sempre più grandi sono mano a mano codificate da territori corticali sempre più piccoli, le direzioni invece sono egualmente rappresentate in senso laterale e mediale.(La costruzione della mappa è analoga alle proiezioni in V1 della rappresentazione retinica in cui c'è una zona magnificata riguardante la fovea e la parte perifoveale , con un sacco di fibre che arrivano per rappresentare la fovea e poi via via la rappresentazione si fa più impacchettata).

Codifica di popolazione

Tramite registrazione dal collicolo (non più stimolazione) si è notato che per una determinata saccade di una certa ampiezza e direzione si attivano nel collicolo molti neuroni. I campi di movimento di questi neuroni sono molto grandi per cui un determinato neurone non scarica solo per una saccade (ad esempio per la saccade a 3° a destra), ma scarica per un sacco di saccadi ed ha un punto di massima scarica, un suo movimento preferito. Quindi ogni neurone contribuisce con una scarica massima per la sua direzione preferita e in più scarica un po' meno anche per una serie di altre saccadi. (Allo stesso modo si comporta un neurone del visivo che codifica l'orientamento, il quale ha un orientamento preferito, ma non scarica solo per quello. Nel visivo più il neurone è selettivo, più è unico l'orientamento per cui scarica.) In questo caso la selettività di questi neuroni è bassa, ci sono tante saccadi, tante direzioni e tante ampiezze per cui scaricano. Questo dato ha fatto pensare agli sperimentatori come sia possibile se i campi di movimento sono così grandi, (e quindi andare 2° a sinistra o a destra sarà la stessa cosa, c'è un sacco di attivazione) che noi facciamo saccadi così accurate e precise (l'errore nel punto di arrivo della saccade è infatti piccolissimo, ossia arrivo esattamente dove voglio arrivare). E' stato ipotizzato che ci sia una codifica di popolazione, cioè non sono i neuroni responsabili di quella direzione di movimento che dicono che quella è la saccade da fare, ma sono tutti i neuroni attivi in quel momento che insieme stabiliscono qual è la saccade giusta.

Se ad esempio registro un neurone mentre sono eseguite una serie di saccadi di gradi diversi, poniamo tutte a destra ma di ampiezza diversa da 2° a 25°, trovo che ci sarà un punto di massima scarica che è l'hotspot del neurone, il centro del suo campo di movimento ossia la sua saccade preferita che lo farà scaricare tantissimo, ma lo stesso neurone scaricherà abbastanza anche per altre saccadi più o meno vicine. Poiché tutti i neuroni si comportano in questo modo, quando ho una determinata saccade ci sarà all'interno della mappa del collicolo un centro di massima attivazione, fatto da quei neuroni che hanno come saccade preferita quella direzione e quell'ampiezza, e una grossa area di minore attivazione.

L'ipotesi della codifica di popolazione è stata provata con un esperimento molto brillante basato sull'inattivazione selettiva di porzioni piccolissime della mappa del collicolo. In questo esperimento è stato posto un elettrodo, è stata fatta un'iniezione di lidocaina che fa stare zitti i neuroni per un determinato tempo (una ventina di minuti) in cui venivano registrate alcune cose e si è visto cosa succedeva. Se è vero che la codifica di popolazione è una specie di media ponderata dell'opinione di tutti i neuroni attivi in quel momento, il vettore che descrive la saccade che voglio fare è la risultante di tutti i vettori attivi in quel momento.

Poniamo quest'ipotesi e studiamo questa regione del collicolo.

- Il punto A della mappa rappresenta una saccade verso destra di una determinata ampiezza.

- Il punto B, è più rostrale, quindi rappresenta una saccade più piccola ed è un po' più in alto, quindi sarà una saccade obliqua di qualche tipo. Anche questa saccade è verso destra perché siamo nel collicolo di sinistra e ha la stessa direzione della saccade A.

- In C abbiamo una saccade di maggiore ampiezza (poiché ci spostiamo verso la parte più caudale) ed in questo caso è in giù.

Se immagino di avere attivi solo B e C, la loro risultante vettoriale è esattamente A. B e C sono quindi uguali ad A, questo significa che posso non programmare A e programmare solo B e C e se queste due popolazioni sono attive la media fra queste due differenti volontà dei neuroni mi darà la saccade codificata dalla porzione A.

Questo è stato fatto sperimentalmente.

1. Con un elettrodo hanno stimolato una regione A del collicolo. Hanno visto che la regione A elicita una saccade A di una determinata direzione e ampiezza. La regione A serve da controllo, ho stabilito che A è la regione esatta del collicolo che codifica questa saccade.
2. Faccio un'iniezione di lidocaina nella regione A del collicolo e inibisco la porzione del collicolo che codifica la saccade A.
3. Chiedo all'animale di fare una saccade verso A. La saccade viene fatta lo stesso perfettamente poichè l'attività lì intorno (che è preservata poichè l'inibizione è molto localizzata e riguarda solo A) riesce benissimo a sopperire. La codifica di popolazione fa quindi risultare esattamente la stessa saccade.

Questa è una prova della codifica di popolazione poichè se avessimo avuto una mappa in cui ogni punto era responsabile della sua saccade, la saccade A non sarebbe stata eseguita in presenza dell'inibizione. Questo prova che è una grossa popolazione di neuroni che decide quale saccade fare.

La prova definitiva che si tratta di una media ponderata è stata fatta con questo esperimento.

1. Stimolo una zona del collicolo e individuo qual è la saccade che questa zona dice di fare (saccade A).
2. Chiedo all'animale di fare una saccade B (il centro della popolazione attiva per fare la saccade B è nella zona B).
3. Silenzio la zona A che codifica la saccade A.
4. Chiedo all'animale di fare nuovamente la saccade B. L'animale vuole fare la saccade B, ma la saccade va più su, c'è una deviazione verso la parte sana. Dato che per fare la saccade B il collicolo non sta a sentire solo i neuroni che hanno centro in B ma anche i neuroni intorno e

dato che nella media ponderata di tutti i segnali manca il contributo di A poiché i neuroni che avevano il centro in A sono stati silenziati, la saccade viene deviata verso D poiché hanno voce più forte i neuroni D.

Con questo esperimento hanno davvero provato che si tratta di una mediazione di tutti i segnali, cioè tutti contribuiscono alla risultante. La codifica di popolazione permette una codifica molto precisa, poichè i neuroni da soli non sono così selettivi, ma a livello di popolazione riescono a ottenere con precisione tutti i punti di arrivo e le dimensioni volute delle saccadi.

Zona di fissazione

Abbiamo detto che la parte più rostrale del collicolo codifica via via saccadi più piccole ed è sempre più amplificata. La parte proprio più rostrale di questa struttura è stata identificata come fixation zone dal momento che codificando saccadi sempre più piccole si arriva a zero, cioè si arriva all'occhio fermo. Questi neuroni rostrali codificano la fissazione, per cui la loro scarica massima si ha quando c'è fissazione attiva, cioè la condizione in cui voglio stare fermo e fissare, che è diversa dalla condizione in cui penso ad altre cose e l'occhio è fermo. Questi neuroni sono connessi ai neuroni più caudali con una connessione inibitoria, attraverso la quale inibiscono i neuroni responsabili delle saccadi grandi e a loro volta i neuroni rostrali devono stare zitti affinchè quelli caudali possano attivare il circuito a valle e innescare la saccade vera e propria.

Queste evidenze che per molti anni sono state ritenute consolidate sono state messe in discussione recentemente dicendo che non si tratta proprio di fissazione, ma piuttosto di una codifica di saccadi sempre più piccole fino ad arrivare alle microsaccadi. Le microsaccadi sono saccadi inferiori ad un grado, dell'ordine dei minuti di angolo visivo e sono state oggetto di vari tipi di studi. Nuove evidenze dicono che la fixation zone non è responsabile tanto di tenere gli occhi fermi, ma di queste piccole microsaccadi che vengono fatte anche in condizioni di fissazione attiva, quindi mentre sono fermo su un oggetto e lo voglio guardare bene, gli occhi non stanno proprio immobili, ma fanno delle piccole saccadi. Queste piccole saccadine potrebbero anche (sono cose recenti su cui non c'è consenso) avere la funzione di impedire fenomeni di abituazione del sistema percettivo: questo continuo microspostamento potrebbe fare sì che continui ad esserci un segnale bello attivo ed impedire che dopo un po' il sistema si stufi di codificare uno stimolo statico e che i segnali diminuiscano. Quindi le due possibili interpretazioni sono che potrebbe essere una zona che si occupa proprio di fare fissazione oppure che mantiene uno stato più o meno equilibrato in cui possono però esserci delle microsaccadi.

La fixation zone, oltre a mandare connessioni inibitorie alla regione caudale della mappa del collicolo, manda anche connessioni eccitatorie alle cellule omnipausa del nucleo dorsale del rafe in modo da lavorare in sincrono con le omnipausa per mantenere l'inibizione.

In questo esempio di registrazioni i neuroni delle porzioni più caudali mostrano una frequenza di scarica che anticipa di una ventina di millisecondi l'inizio (onset) della saccade e la scarica prosegue poi durante la durata della saccade, mentre i neuroni della fixation zone nella zona più rostrale sembrano essere più o meno silenziati (in realtà ora è in discussione se si tratti di un silenzio assoluto o con piccole scariche).

Lo studio che vediamo ora ha ulteriormente indagato cosa vuol dire fissazione cercando di capire se e quanto il collicolo di destra e di sinistra lavorano insieme. Partendo dal presupposto che se voglio fare una saccade a destra dovrò tenere sotto controllo il collicolo di destra per non avere saccadi verso sinistra ed è sufficiente programmare la saccade a livello contro laterale, è più probabile che

per la fissazione che è al centro dell'occhio e dello sguardo mi serva un controllo ben orchestrato tra le due fixation zone dei collicoli.

E' stato visto che facendo un'iniezione di lidocaina (spot blu nella figura) nella fixation zone di uno dei due collicoli succede che viene meno l'equilibrio fra i due collicoli necessario per mantenere la posizione di fissazione voluta poiché ho inibito una parte di questa codifica. Si è visto che piano piano il sistema compensa questo cambiamento allargando un po' la parte attiva di collicolo nella parte dove c'è stata l'inibizione in modo che la risultante vettoriale sia sempre in equilibrio tra i due emicampi. Anche nella fissazione c'è quindi evidenza di una codifica di popolazione. Questo significa che quando sto fissando si attivano alcuni neuroni che si occupano di microsaccadi piccolissime e poi via via rispondono e sono attivi anche neuroni di saccadi un po' meno piccole, come saccadi di un grado e naturalmente questi neuroni sono un po' meno attivi.

Neuroni degli strati intermedi: neuroni di fissazione, neuroni burst e build up

Negli strati intermedi di programmazione motoria del collicolo sono stati trovati essenzialmente tre tipi di neuroni che sono:

- Neuroni che si occupano di fissazione.

Hanno una scarica tonica che viene silenziata quando deve essere eseguita una saccade.

- Neuroni burst legati all'esecuzione della saccade.

Assomigliano di più ai neuroni che abbiamo visto anche nella reticolare. Questi neuroni codificano il movimento saccadico mediante un'attività di scarica molto rapida. Sono più o meno silenti fino a quando non compare lo stimolo visivo, non rispondono allo stimolo di per sé, ma programmano, codificano la saccade. (Nell'esempio abbiamo un neurone che codifica con un picco di attività l'esecuzione della saccade e il picco di attività avviene alla comparsa dello stimolo; allineando la scarica all'onset della saccade vediamo che il neurone inizia a scaricare appena prima della saccade e scarica per la sua durata.)

- Build up neurons, neuroni che costruiscono pian piano l'attività.

Questi neuroni scaricano in corrispondenza della saccade e la loro attività di scarica inizia a crescere appena compare lo stimolo visivo. Non rispondono allo stimolo di per sé, ma iniziano ad aumentare piano piano l'attività, accumulano lentamente una scarica più bassa di quella di picco. Si ritiene che siano responsabili del processo di selezione del movimento da fare e che accumulino evidenze per capire esattamente dove programmare la saccade. Prima dell'onset della scarica di codifica della saccade vera e propria, che è 20 ms prima dell'esecuzione vera e propria del movimento, c'è una fase in cui bisogna selezionare il bersaglio della saccade e sapere dove bisogna andare con gli occhi. Questi segnali build up si occupano di trasformare un evento reale di tipo uditivo o visivo nella saccade verso l'oggetto o suono o porzione di spazio.

Questa classificazione neuroni build up e neuroni eccitatori veri e propri è schematica perchè in realtà ci sono poi tutti i livelli intermedi, ossia c'è un continuum, ci sono neuroni che fanno build up tanto o poco o che non lo fanno affatto. Sembrano esserci anche dei segnali che precedono la scarica che codifica quella determinata saccade che organizzano il lavoro, decidono, selezionano e derivano da segnali corticali. Sui neuroni degli strati intermedi arrivano infatti input dalla corteccia, sia parietale che frontale, ed è molto probabile che questi segnali corticali diano al collicolo un segnale di rilevanza per il comportamento o di rilevanza percettiva, cioè dicono qual è il bersaglio di interesse della saccade. Questi neuroni quindi accumulano in questa fase evidenze per decidere quale popolazione di neuroni deve attivarsi in base alla saccade da codificare.

Rapporto tra strati superficiali e strati intermedi

Gli strati superficiali e gli strati intermedi sono in registro da un punto di vista topografico. Negli strati superficiali ci sono i neuroni visivi che sono organizzati topograficamente e costruiscono una mappa visiva in cui è presente una parte più grande che corrisponde allo spazio foveale e perifoveale e una parte che corrisponde alle porzioni più estreme della retina. Sotto si trova una mappa del movimento organizzata topograficamente. Queste due mappe sono in registro.

Studi in vitro hanno dimostrato che ci sono delle connessioni tra gli strati superficiali e gli strati profondi che sono responsabili di passare dei segnali di salienza visiva. Ad esempio uno stimolo molto luminoso che compare improvvisamente in una porzione periferica della retina genera un segnale molto forte in una parte della mappa visiva degli strati superficiali. Gli strati superficiali attivano le regioni topograficamente corrispondenti della mappa degli strati intermedi e danno così un segnale di salienza di basso livello che dice di fare una saccade in quella regione di spazio perché lì c'è un oggetto di interesse.

Questo tipo di circuiteria è molto rapida poichè è interna al collicolo e potrebbe essere responsabile delle saccadi riflesse, cioè quelle che vengono fatte senza controllo volontario.

In aggiunta gli strati intermedi e profondi hanno a loro volta l'ingresso di segnali visivi, uditivi e somatosensoriali. Il collicolo è una stazione in cui avviene per antonomasia la trasformazione senso-motoria, cioè da un segnale sensoriale (visivo, uditivo, somato-sensoriale) a un comando motorio corrispondente; anche in questo caso ci sono mappe crossmodali (tra modalità diverse: uditiva, visiva) che vengono messe in registro per avere convergenza di informazioni e guidare i movimenti del collicolo.

Errore saccadico

Quando una regione del collicolo è responsabile di una saccade di 5° a destra in alto questo movimento è indipendente dalla posizione dell'occhio nell'orbita, cioè se sto guardando dritto davanti a me o sto guardando in un'altra direzione, stimolare quella parte del collicolo fa in ogni caso eseguire una saccade della stessa ampiezza, direzione ecc. Non è quindi una codifica in coordinate assolute dello spazio ma è centrata sulla mappa visiva dello spazio, sulla posizione della fovea ed è rispetto a questa che si stabilisce un errore saccadico, cioè una distanza tra la fovea e il mio bersaglio di interesse. La distanza tra fovea e bersaglio di interesse è codificata da un errore "retinico", cioè la distanza tra la fovea e la porzione della retina e viene codificata come errore saccadico. Si chiama errore saccadico per indicare che è la distanza tra la posizione voluta e la

posizione attuale ed è ciò che il sistema saccadico con un movimento della giusta ampiezza, durata e velocità va a compensare.

Movimenti dello sguardo

Tutti gli studi di registrazione sul collicolo che vengono fatti normalmente nell'animale, nel gatto e nella scimmia, vengono fatti mantenendo ferma la posizione della testa. Nel visivo si fa sempre così per necessità, mentre in altri esperimenti di laboratorio si fa spesso per semplificare le procedure. La scimmia ad esempio quando vengono fatte le registrazioni è a testa ferma e la testa viene immobilizzata. Mantenere ferma la testa dell'animale è importantissimo negli esperimenti sul sistema visivo perchè permette di sapere dove sta fissando l'animale e di registrare neuroni di una certa area visiva che hanno un campo recettivo in una certa porzione dello spazio, mentre se la scimmia continuasse a muovere gli occhi e la testa non sapremmo dove inseguire il campo recettivo. In questi esperimenti si fissa la testa dell'animale e si insegna all'animale a fissare un punto, perchè in questo modo a testa ferma e occhio fermo, posso mettere uno stimolo visivo in una posizione sullo schermo a 5° dal punto di fissazione della scimmia e beccare sempre il campo recettivo del neurone che sto registrando. Nel visivo viene fatto appunto per avere padronanza su dove metto gli stimoli per poterli mettere nel campo recettivo del neurone, mentre negli altri casi viene fatto molto spesso per ragioni di comodità, poiché è difficile seguire e registrare un animale libero.

È stato fatto molto anche nel collicolo per monitorare selettivamente la programmazione di movimenti saccadici, poiché tenendo la testa ferma, si muovono solo gli occhi e posso vedere come sono codificati i movimenti oculari da soli.

Nel mondo reale, nella vita di tutti i giorni però per guardare in una direzione non muoviamo solo gli occhi ma ci giriamo anche con la testa e infatti non si parla tanto di movimenti dell'occhio quanto di movimenti dello sguardo, che sono una combinazione di movimenti dell'occhio e rotazione della testa. Normalmente l'attività di esplorazione dell'ambiente è quindi una combinazione e questo naturalmente è dovuto anche al fatto che ci sono dei limiti, ad esempio se voglio guardare dietro non posso girare l'occhio ma devo girare la testa.

Quello che abbiamo detto finora sulla codifica dei movimenti saccadici da parte del collicolo è tutto vero in quanto movimenti selettivamente dell'occhio a testa ferma. È stata però fatta anche un'indagine della codifica dei movimenti dello sguardo, cioè testa più occhio.

Cosa succede se sto registando dal collicolo e l'animale è libero di muovere la testa? Innanzitutto il movimento dello sguardo funziona in modo particolare, la testa è un po' più lenta a partire rispetto all'occhio perché la contrazione dei muscoli del collo è più laboriosa della contrazione dei muscoli oculari. Di solito parte prima il movimento saccadico, la testa arriva poi piano piano e c'è un lento ritorno dell'occhio, drift, per ritornare alla posizione voluta poichè l'occhio ha un po' anticipato il tutto e si riassesta sul bersaglio voluto alla fine quando la testa si sta ancora muovendo.

È stato visto che nel collicolo ci sono sia neuroni che codificano solo il movimento dell'occhio, sia neuroni che codificano anche il movimento della testa. Il movimento dell'occhio è molto rapido, arriva alla posizione giusta e poi torna un po' indietro, nel frattempo il movimento della testa piano piano va alla posizione voluta. La risultante di questi due movimenti è il movimento dello sguardo, un movimento combinato.

Nell’esempio sotto vedete due neuroni che rispondono in modo diverso durante il movimento dello sguardo. Uno codifica solo la parte molto rapida, il movimento saccadico vero e proprio, e ha quindi una grande scarica in corrispondenza della saccade. L’altro neurone invece si attiva molto rapidamente e ha ancora un po’ di attività dopo e potrebbe essere responsabile in parte anche del movimento della testa oppure potrebbe accompagnare il drift dell’occhio. Per stabilire la funzione di quest’ultimo neurone è stato fatto un esperimento in cui si tenevano gli occhi fermi e si muoveva solo la testa e si è visto che in questo caso il neurone rispondeva, quindi è vero che codifica in parte anche i movimenti della testa.

In effetti nel collicolo sono presenti codifiche dei movimenti della testa. Se andiamo a studiare in organismi inferiori il corrispondente del collicolo che è il tetto ottico, troviamo addirittura la codifica di altre parti del corpo che servono all’orientamento di questi animali (ad esempio è implicato in alcuni meccanismi di collocazione dei pipistrelli che usano queste variazioni per direzionare il loro movimento). Nei primati, nei mammiferi ci sono queste codifiche di occhio-testa nel collicolo ma bisogna tenere presente che il collicolo è responsabile di codificare le saccadi, ma non è invece l’unica struttura implicata nel movimento della testa.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 4/4/2013 (1)

Lezione di Fisiologia 2 del 4/4/2013

Docente: Dott.ssa Elisa Santandrea

Sbobinatore: Veronica Guerrato

Revisore: Michele Tosi

MOVIMENTI SACCADICI (lezione 2)

COLLICOLO SUPERIORE [slide 30]

Il collicolo superiore è una struttura cruciale per comprendere i movimenti saccadici.

I suoi strati superficiali presentano una mappa visiva, e questa è organizzata retinotopicamente, al pari della corteccia visiva primaria. Questa mappa visiva manda input diretti agli strati intermedi e profondi, ed è una via preferenziale per le cosiddette saccadi riflesse, è una via veloce, per cui se, ad esempio, c’è un stimolo molto saliente nell’ambiente, attraverso questa via molto rapida, viene rappresentato fortemente a livello degli strati superficiali visivi e passa agli strati intermedi attraverso l’esecuzione di una saccade molto rapida.

Negli strati intermedi e profondi, invece, ci sono delle mappe sia visive, sia uditive, che somatosensoriali (mappe multisensoriali); bisogna rivedere il concetto di mappa retinotopica, perché se queste mappe vanno messe in registro non potranno essere più così centrate sul sistema sensoriale a cui appartengono: se devo mettere in registro una mappa visiva retino centrica con una mappa uditiva, per il sistema uditivo lo sforzo è di natura diversa, infatti la localizzazione dello stimolo uditivo si basa sulla differenza percettiva tra le due orecchie, c'è una disparità che consente di individuare nello spazio lo stimolo uditivo; ciò produce una mappa centrata sulla testa, cioè sullo spazio interaurale, che è diversa rispetto a una mappa centrata sulla retina, sulla fovea. Quindi mettere in registro queste due mappe significa effettuare una trasformazione di coordinate per cui si passa su uno spazio centrato sulla modalità sensoriale a uno spazio più assoluto.

In realtà non è ancora accertato quale sia la codifica degli strati intermedi e profondi del collicolo superiore, non si sa se la nature della mappa spaziale sia uno spazio assoluto o è una combinazione, più o meno centrata sulla testa, della mappe originate dalle diverse modalità sensoriali che va bene a tutte.

In pratica non si può dire che le saccadi vengano programmate solo sulla base di coordinate retiniche, perché queste non vanno bene per tutte le modalità sensoriali, e perché è possibile anche eseguire saccadi verso stimoli uditivi e somatosensoriali: non va bene un solo sistema di coordinate.

Il fatto che il sistema saccadico non lavori soltanto su coordinate retinocentriche è stato dimostrato anche dal "DOUBLE STEP PARADIGM": vengono mostrarti su un monitor due bersagli e viene istruito il soggetto a eseguire due saccadi successive; c'è un punto centrale di fissazione e viene presentato uno stimolo e poi quello successivo in due punti diversi dello schermo, quindi l'individuo programma da subito le due saccadi, che sono successive. Se fosse tutto in coordinate retino centriche la posizione dei due stimoli rispetto al punto di fissazione produrrebbe due saccadi, ognuna con una determinata distanza e inclinazione dal punto di fissazione (non molto chiaro NdR). Il sistema però è in grado di svolgerle molto rapidamente in modo successivo: quindi il sistema è evidentemente informato dello spostamento ed è in grado di ricentrare le coordinate, consapevole che c'è stato uno spostamento verso il primo bersaglio e quindi la seconda saccade è diversa da quella programmata dal punto di fissazione iniziale.

La mappa spaziale è informata della posizione reale dell'occhio, la mappa topografica del collicolo però è libero-fissa, perciò, per eseguire la saccade verso il secondo target, utilizzo i neuroni responsabili della saccade dal target 1 al target 2 e non quelli responsabili della saccade dal punto di fissazione iniziale al target 2: si tratta di selezionare la popolazione neuronale corretta, però il sistema deve essere informato delle coordinate spaziali di riferimento corrette, non vi è quindi solo una codifica spaziale retino centrica dei bersagli fin dall'inizio.

ALTRE STRUTTURE CORTICALI IMPLICATE NEL CONTROLLO DEI MOVIMENTI OCULARI [slide 45]

(altro tipo di quesito sperimentale: chi decide qual è il bersaglio da selezionare e la saccade da effettuare?)

- CCP (Corteccia Parietale Posteriore), e in particolare l'area LIP (Laterale IntraParietale);
- FEF (Frontal Eye Fields o Campi Oculari Frontali);
- SEF (Campi oculari Supplementari);
- Corteccia Prefrontale Fronto-laterale.

I libri di testo sostengono che le aree parietali si occupano prevalentemente di attenzione, quindi hanno un‘attività di selezione degli stimoli dal punto di vista attenzionale; le aree frontali invece si occupano di pianificazione, controllo e esecuzione del movimento, decisione, inteso come se queste aree fossero escluse da un’attività di tipo attenzionale. In realtà questo non è vero perché entrambe queste aree hanno ruoli più complessi e sovrapponibili, per cui anche le aree frontali hanno un ruolo di tipo attenzionale.

I FRONTAL EYE FIELDS (FEF) [slide 46]

Nei FEF ci sono lo stesso tipo di cellule presenti a livello del collicolo superiore:

1. Neuroni visivi: rispondono a stimoli visivi e danno risposte più intense se questi stimoli visivi sono bersaglio di un saccade. C'è uno stimolo periferico che attiva un neurone, in condizioni base in cui, ad esempio, un animale sta fissando un punto in assenza di qualsiasi compito e se a questo display si aggiunge un compito sperimentale che indica all'animale di foveare quello stimolo, successivamente la risposta visiva di quei neuroni sarà modulata, cioè sarà aumentata. I libri di testo sostengono che ciò avviene solo se viene programmata una saccade, quindi ci sarà l’esecuzione del movimento, anche se questo fenomeno (di aumentata risposta se lo stimolo visivo è bersaglio di un saccade) avviene prima dell’esecuzione vera e propria della saccade.

In realtà non è così, perché lo stesso tipo di modulazione del segnale visivo avviene anche se l'animale fa attenzione a quello stimolo, ma non programma nessun movimento saccadico. Questo non avviene per tutti i neuroni visivi: alcuni non vengono modulati, alcuni sono modulati da segnali premotori, quindi dalla programmazione dell’esecuzione della saccade, altri da segnali di tipo attenzionale (selezione attenzionale e basta: c’è una dissociazione tra componenti attenzionale e di programmazione).

Quando si parla di “selezione attenzionale e basta” si intende che un’animale fa attenzione a uno stimolo in periferia per discriminarlo, ad esempio muovendo una leva, quindi non c’è nulla che lo istruisca a eseguire una saccade, ma fa attenzione allo stimolo perché deve discriminarlo.

Questa dissociazione tra componente di programmazione della saccade e componente attenzionale è uno dei dibattiti più accessi anche attualmente. Una famosa teoria, la TEORIA PREMOTORIA DELL’ATTENZIONE, che sosteneva che la programmazione di una saccade e l’attenzione siano la stessa cosa, che c’è coincidenza completa, perché se noi facciamo attenzione a qualcosa nella realtà solitamente la guardiamo, quindi attenzione e foveazione dello stimolo sono due componenti che fanno parte di uno stesso sistema di orientamento verso uno stimolo e sono difficilmente dissociabili nella vita reale. Succede raramente che si presta attenzione con la coda dell’occhio, ciò avviene prevalentemente in condizioni di laboratorio. Ci sono tante evidenze, tanti paradigni sperimentali in cui è difficile dissociare queste due componenti (l’animale ha fatto solo attenzione o stava programmando una saccade per vedere anche l’oggetto?), quindi esistono ancora sostenitori della teoria premotoria dell’attenzione anche se è stata dimostrata la dissociazione delle due componenti a livello neuronale;

1. Neuroni motori: come quelli del collicolo scaricano prima e durante una saccade, sia in risposta a stimoli visivi sia in una saccade guidata dalla memoria, in assenza di uno stimolo visivo (esempio: all’animale viene mostrato un bersaglio che poi scompare e l’animale deve

eseguire una saccade verso il punto in cui si trovava lo stimolo, verso la posizione che ha memorizzato);

2. <u>Neuroni visomotori</u>: misto dei due precedenti, presentano risposte sia legate allo stimolo visivo, che al movimento.

[slide 47]

Grafico con due situazioni di stimolazione A (punto di fissazione e stimolo nel campo visivo e di movimento del neurone) e B (stimolo scompare e dopo un po', c'è un segnale di "go", l'animale deve eseguire una saccade verso la posizione memorizzata)

Differenza tra curve spesse e sottili date stimolo presente nel campo visivo o altrove.

I neuroni visomotori (3) hanno una risposta visiva allo stimolo A, i neuroni non sono così selettivi ma hanno delle forme di selettività per le caratteristiche di base dello stimolo.

Il neurone visomotorio nella stimolazione B ha anche un picco di risposta che precede il movimento saccadico, che corrisponde alla codifica del movimento.

I neuroni visivi in senso stretto (1) hanno sempre la risposta visiva allo stimolo (stimolazione A), poi la risposta, invece di decadere nel tempo, come accade nel caso dei neuroni visomotori quando lo stimolo scompare (stimolazione B), rimane sostenuta nel tempo fino al momento in cui si innesca la saccade, e solo a quel punto decade. Questa <u>scarica sostenuta, prima della programmazione del movimento saccadico, riflette la memorizzazione dello stimolo bersaglio</u>.

I neuroni motori in senso stretto (2) non presentano risposta visiva allo stimolo (stimolazione A) e, partendo un attimo prima dell'onset vero e proprio della saccade e scaricando anche durante la saccadde, <u>hanno un'attività di codifica del movimento saccadico solo quando lo stimolo, visivo o memorizzato, è nel loro campo di movimento</u>.

Vi è una sovrapposizione di mappe, ci sono sia i campi visivi recettivi che i campi di movimento, quindi dove finisce la saccade stabilisce qual è la regione di maggiore competenza di un determinato neurone *(non molto chiaro NdR).*

<u>Nei FEF ci sono dei segnali che selezionano il bersagio saccadico.</u>

[slide 48] Esempio1: il compito della scimmia è eseguire una saccade verso un target, definito come l'unico stimolo diverso (pallino rosso in mezzo a una serie di pallini verdi). Si tratta di un compito molto semplice in quanto lo stimolo diverso si vede subito, è una forma di POP-OUT, di salienza intrinseca dello stimolo, molto forte. Quindi la scimmia deve eseguire una saccade quando ha identificato il target, e il processo di identificazione avviene molto rapidamente, perché il target è molto saliente rispetto ai distrattori *(gli altri stimoli tutti uguali NdR).*

Ci sono alcuni neuroni in cui è evidente una risposta visiva, che si differenzia se lo stimolo, che è nel campo recettivo, è il bersaglio della saccade (attività di scarica rimane alta) o è un distrattore

qualsiasi (attività di scarica decresce). Questa divergenza è il correlato dell'identificazione del target, il neurone sa se nel suo campo recettivo c'è il bersaglio o un distruttore: è un processo di tipo selettivo (attenzionale).

La saccade viene eseguita quando l'animale sa dove eseguirla, perché alcuni neuroni hanno identificato se in una determinata posizione c'è il bersaglio o distrattore, quindi l'animale ha identificato il bersaglio e la saccade giusta, appropriata, viene programmata.

[slide 49] Esempio 2: la stessa cosa accade in questo esempio, in cui ci sono due display che corrispondono a campi recettivi dei neuroni visivi, uno con bersaglio e uno con distrattore. All'inizio vi è risposta visiva, poi vi è divergenza: viene identificato il target.

La differenza percettiva tra percettori e target in questo caso (pallino verde scuro-pallini verde chiaro) è più piccola rispetto all'esempio 1 (pallino rosso-pallini verdi). La divergenza avviene comunque, ma è un po' più piccola e il momento di inizio della divergenza, quando davvero la risposta neuronale si differenzia e diventa informativa dell'identificazione del target, avviene un po' più tardi nel tempo. Quindi il processo di selezione dipende da difficoltà del compito e da caratteristiche degli stimoli.

Questo tipo di identificazione del target si basa su proprietà di basso livello, percettive (bottom-up). L'animale sa che deve riconoscere stimolo diverso, nel senso che ha appreso una "regola", ma in realtà ciò che da il segnale di identificazione del target è un segnale di contrasto cromatico tra i distrattori e il target, è un segnale di salienza dello stimolo bersaglio, che nell'esempio1 è più elevata e nell'esempio2 è più bassa, questo produce una differenza nella capacità del neurone di discriminare lo stimolo bersaglio rispetto ai distrattori.

Un neurone di movimento (dx), che si occupa di effettuare la saccade verso un bersaglio, è competente per la direzione voluta. Due casi: il campo di movimento del neurone corrisponde alla posizione del target (il neurone è implicato nel processo e produce una risposta che aumenta PRIMA dell'onset vero e proprio della saccade, e cresce progressivamente) oppure no (il neurone non scarica).

La linea grigia corrisponde alla soglia di innesco del movimento, è come se il neurone accumulasse evidenze che il target è nel suo campo di movimento e quando scarica a sufficienza la saccade parte. È un'attività incrementale che porta al raggiungimento di una soglia. L'attività di un neurone con un campo di movimento deve arrivare ad un certo livello perché avvenga l'innesco di una saccade.

Questi due compiti (Esempio1 e 2), di diversa difficoltà ma della stessa natura, producono tempi di reazione, di inizio della saccade, diversi (diversa LATENZA SACCADICA): la saccade parte più rapidamente nel caso pallino rosso-pallini verdi (più facile) e più lentamente in quello pallino verde scuro-pallini verde chiaro (più difficile). Si tratta di un correlato dell'attività incrementale del neurone, che parte prima del primo caso e dopo nel secondo; probabilmente perché questi neuroni motori ricevono l'informazione di discriminazione del target rispetto ai distrattori un po' prima o un po' dopo.

Nei FEF avviene un processo di selezione delle informazioni, in questo caso sulla base di stimoli percettivi che il sistema pesa per dare una risposta.

[slide 50]

Distribuzione *della latenza saccadica (grafico di tutte le latenze possibili)*

Le saccadi sono abbastanza stereotipate ma il punto di partenza, la latenza saccadica, non è sempre uguale, come per i tempi di reazione delle persone in risposta a un qualsiasi compito.

Il grafico non è una gaussiana perfetta, è asimmetrica (più ripida a sinistra e più prolungata a destra), perché, per quanto riguarda la coda di sinistra, prima di un tempo minimo la saccade non può partire, è sempre necessaria una serie di processi affinché la saccade possa partire, mentre invece la coda di destra è più lunga, le saccadi possono essere più lente per molti motivi.

Se durante le 2000 saccadi eseguite da una scimmia per svolgere un compito, ai fini di ottenere un grafico di tutte le latenze possibili, viene fatta una "analisi per bin di latenza (finestrelle di latenza) successivi", dividendo le saccadi a latenza breve, intermedia e lunga e per ciascuna di queste popolazioni viene vista la corrispondente attività nervosa, si vede che nei neuroni di movimento implicati in queste saccadi la rampa di salita dell'attività che correla all'esecuzione della saccade ha tempi diversi.

Sembra esserci proprio una codifica dell'innesco del movimento che ha un riflesso davvero stringente su questo comportamento neuronale.

Chiaramente nel grafico si presuppone che il livello di soglia sia fisso, questo non è sempre vero, in quanto si parla di popolazioni neuronali. All'interno del sistema c'è una soglia media che più o meno va bene per tutte.

<u>I FEF si occupano di selezionare bersagli e programmare saccadi</u>. [slide 51]

I FEF proiettano al collicolo superiore, e quindi esercitano una forma di controllo su questo, in particolare ci sono due tipi di controllo eccitatorio:

- <u>Eccitatorio diretto</u>: eccitano strati intermedi e profondi del collicolo, quindi questi segnali di programmazione delle saccadi vanno ai centri competenti della programmazione più esecutiva della saccade;
- <u>Eccitatorio indiretto</u>: i FEF proiettano al nucleo caudato che a sua volta proietta alla sostanza nigra pars reticolata con una proiezione inibitoria; la sostanza nigra normalmente inibisce il collicolo, e la sua stimolazione inibitoria da parte dei FEF, tramite il nucleo caudato, porta alla disinibizione del collicolo.

<u>I FEF attivano il collicolo in due modi, da un lato eccitandolo direttamente, dall'altro disinibendolo.</u>

[slide 52]

Da quanto visto sembra che il collicolo e i FEF abbiano funzioni simili, ed in parte è così, infatti condividono tipi neuronali, attività di programmazione di una determinata saccade specifica per ampiezza durata e velocità e sembrano svolgere la stessa funzione. Gli studi di lesione selettiva delle sue strutture, però, hanno messo in evidenza le differenze esistenti tra queste strutture:

- Lesione del collicolo: deficit nell'esecuzione di saccadi riflesse e a breve latenza, perché esse sfruttano quella via del collicolo che passa i segnali visivi agli strati superficiali o i segnali di altro tipo agli strati intermedi in modo diretto, quindi è una via molto rapida; se invece devo passare dai FEF non avrò la stessa rapidità.

La lesione in acuto inizialmente provoca un deficit nell'esecuzione di tutte le saccadi, ma dopo pochissimo tempo l'animale recupera la funzionalità nell'esecuzione di tutte le saccadi, tranne quelle riflesse, perché in realtà i FEF hanno anche proiezioni dirette alle formazioni reticolari, quindi il collicolo può essere bypassato;

- Lesione dei FEF: inizialmente vi è un deficit di funzionalità di tutte le saccadi poi il sistema ripristina l'equilibrio, tranne che per la presenza di un eccesso di saccadi riflesse.

PARADIGMA DEGLI ANTISACCADI

Permette di indagare alcuni aspetti del controllo volontario e anche di dissociare la componente attenzionale dalla componente di esecuzione del movimento saccadico, pur utilizzando i movimenti saccadici degli animali come risposta.

C'è un punto di fissazione centrale e viene presentato un bersaglio, ad es 10 ° sulla destra, e il compito dell'animale e di eseguire una saccade in posizione opposta al bersaglio. Per calcolare la direzione opposta rispetto al bersaglio verso cui svolgere la saccade l'animale deve fare attenzione al bersaglio, inoltre la comparsa dello stimolo cattura anche l'attenzione in modo bottom-up, però la saccade va eseguita in direzione opposta: in questo modo dissocio le componenti attenzionale e di esecuzione della saccade.

Oltre a dover programmare la saccade in direzione opposta, il sistema deve anche inibire la saccade in direzione del bersaglio vero e proprio, che viene evocata dalla salienza percettiva dello stimolo (il bersaglio): appena lo stimolo compare viene evocata una saccade riflessa verso questo, che va inibita, e poi bisogna programmare una saccade in direzione opposta.

I FEF sono in grado di svolgere questo compito di inibizione della saccade riflessa e riprogrammazione della saccade corretta. Una lesione dei FEF compromette l'esecuzione di questo compito in maniera completa, quindi l'animale continua a svolgere saccadi riflesse verso il bersaglio reale e solo dopo esegue la saccade richiesta dal compito, non riescono però a inibire questa saccade riflessa.

AREE PARIETALI IMPLICATE NEL CONTROLLO DEI MOVIMENTI SACCADICI [slide 53-56]

Considerate avere un ruolo particolare nel controllo dell'attenzione, per l'identificazione del target: lo spostamento dell'attenzione che precede la programmazione del il movimento saccadico.

Anche qui abbiamo neuroni visomotori, che aumentano la loro attività di scarica nel caso in cui lo stimolo visivo sia bersaglio di uno saccade, in questo caso però si ritiene che la modulazione è dovuta di più allo spostamento dell'attenzione che alla programmazione della saccade. Questo non è del tutto vero, perché nella PPC (Corteccia Parietale Posteriore) ci sono diverse suddivisioni: ad esempio LIP ha neuroni che sono modulati se si eseguirà un movimento degli occhi; i neuroni di VIP invece sono modulati se l'animale eseguirà un movimento di prensione di un oggetto e non da un movimento degli occhi. Se fosse segnale puramente attenzionale non troveremmo anche neuroni legati all'effettore. È più giusto dire che un segnale attenzionale è presente ma ci sono anche neuroni che hanno una modulazione legata all'effettore e quindi non puramente attenzionale.

A cosa servono le aree parietali? Si tratta sempre di ridondanza?

In parte si, nel senso che i FEF e le aree parietali esercitano un controllo simile.

Nel caso di una lesione delle aree parietali le saccadi verso i bersagli visivi o mnemonici sono completamente preservate, invece avviene uno sbilanciamento di natura attenzionale che ha il suo correlato patologico nell'uomo nella sindrome da eminegligenza spaziale bilaterale, o Neglect, e nei fenomeni di estinzione: è come se il paziente non riuscisse a prestare attenzione a una metà del campo visivo, quindi la ignora; oppure nei casi più lievi si ha un fenomeno di estinzione per cui la ignora solo se c'è uno stimolo anche dall'altra parte. È come se metà del campo visivo avesse perso forza anche nella competizione per la risposta attenzionale rispetto all'altro emicampo.

Questo avviene anche nella scimmia nel caso di un in'attivazione selettiva delle aree parietali posteriori.

FREE CHOICE PARADIGM

Presentati due stimoli nei due emicampi e scimmia è libera di eseguire una saccade verso lo stimolo che preferisce, non è presente nessuna istruzione che determina la scelta, è sufficiente che la scimmia esegua una saccade; però viene eseguita una manipolazione in modo da poter modulare questa scelta dal basso, ponendo un'asincronia nella presentazione degli stimoli: più l'asincronia aumenta più c'è una predilezione per lo stimolo che viene prima.

Inattivando le aree parietali posteriori, non vengono attivate saccadi verso il lato contro lesionale, anche se quel lato è privilegiato dall'asincronia di presentazione degli stimoli *(lo stimolo compare prima dal lato contro lesionale NdR)*: è una forma di estinzione o di neglect di quell'emicampo.

Un deficit identico si riscontra in un compito un po' più complesso di ricerca visiva (target-distrattori) con esecuzione della saccade verso lo stimolo target individuato:

- Nell'individuo normale la latenza di risposta (search time) aumenta con l'aumentare dei distrattori (più evidente nell'uomo che nella scimmia). Ciò è indice anche della componente seriale di ricerca, tramite spostamento dell'attenzione, nella ricerca visiva.
- Nel caso di una inattivazione temporanea delle aree parietali posteriori non si ha nessun tipo di deficit per l'identificazione di target ipsilesionali, governati dall'emisfero sano. Nel caso dell'identificazione di target controlesionali, invece, il tempo si allunga tantissimo, soprattutto nel caso in cui ci siano molti stimoli sullo schermo, perché c'è una preferenza attenzionale netta per l'emispazio opposto: l'attenzione della scimmia è sbilanciata per cui impiega moltissimo, se riesce, a trovare stimolo nell'emicampo in cui realmente si trova.

Ciò si verifica in modo minore se ci sono pochi stimoli sullo schermo, perché esistono delle forme di selezione dal basso, puramente percettive, che probabilmente non arrivano neanche in corteccia parietale, che non hanno bisogno di questa selezione attenzionale di alto livello: si tratta di meccanismi pop-out dovuti alla salienza dello stimolo che è talmente elevata che c'è un trasferimento dell'informazione visiva che guida direttamente l'esecuzione del comportamento.

Nel caso di una lesione parietale, quindi, si verifica uno sbilanciamento dell'equilibrio attenzionale.

Normalmente vi è un equilibrio tra i due emisferi nel guidare la percezione e l'attenzione, che deriva da fenomeni di competizione e non dal fatto che ogni emisfero svolge la propria funzione. Tale equilibrio rimane stabile fintanto che i due emisferi hanno pari forza e nel momento in cui uno dei due viene lesionato, a livello dell'area parietale posteriore, vi è uno sbilanciamento dell'attenzione verso l'emicampo visivo opposto, dovuto non solo alla mancanza di controllo da parte della corteccia parietale posteriore lesionata, che viene meno, ma anche dal fatto che l'emisfero sano è sovreccitato, nel senso che viene meno l'inibizione reciproca che mantiene i due emisferi a pari forza.

[slide 57-59]

Oggi si ritiene che sia a livello della PPC che dei FEF venga codificata una mappa di salienza, di priorità, che serve a guidare le scelte, le selezioni, l'esecuzione del movimento saccadico, ecc.

Questa mappa si costruisce sia sulla base di evidenze percettive (bottom-up), sia sulla base di evidenze dall'alto (top-down), quali lo stato d'animo dell'individuo, il suo obiettivo corrente, l'istruzione sul task che sta eseguendo, l'esperienza recente che ha modulato i suoi circuiti in un certo modo, ecc.

Queste mappe di salienza sono una specie di disegno del mondo esterno in cui ogni punto dello spazio ha una specie di bandierina che descrive la sua importanza, si tratta di pesare il mondo esterno sulla base di una serie di informazioni per dare a ogni regione dello spazio una sua rilevanza. È questo che sbilancia il processo di discriminazione tra un distrattore e un target verso il target: inizialmente gli stimoli visivi sono rappresentati tutti uguali, poi per caratteristiche intrinseche (pop-out) o per istruzioni date al soggetto (top-down) nella mappa di salienza gli stimoli da ricercare risultano più evidenti (esempio istruzione di ricercare le barrette verticali: nella mappa di selettività vi è un informazione top-down per cui vengono preattivate le popolazioni neuronali selettive per l'orientamento desiderato).

È una combinazione di segnali che fornisce una mappa di rilevanza, ed è sulla base dei picchi di attività di questa mappa che viene effettuata la scelta dell'effettuazione di un determinato movimento saccadico rispetto ad un altro.

Esempio: istruzione di trovare ed eseguire saccade verso barretta blu leggermente orientata verso sinistra (top-down); gli stimoli sono costituiti da barrette blu e rosse, codificate nella stessa maniera dal punto di vista percettivo, però allo stesso tempo l'istruzione top-down aumenta l'importanza delle barrette blu rispetto alle barrette rosse: a livello delle cortecce visive avviene reclutamento delle cellule selettive per il blu e un'inibizione di quelle selettive per il rosso. Uno stimolo unico (esempio giallo) risulta estremamente saliente dal punto di vista percettivo e presenta un proprio picco a livello dalla mappa di salienza, il sistema deve però riuscire a inibirlo per evitare una saccade riflessa nella sua direzione. Solo in una percentuale bassa (5%) dei trial l'animale sbaglia ed esegue a una saccade verso lo stimolo unico.

La mappa di salienza è costituita una serie di picchi di attività, e quello più alto vince (meccanismo "winner takes it all").

[slide 60]

Nel caso di un'immagine complessa essa viene prima esaminata da tutte le aree visive: aree diverse, gerarchicamente sempre più alte, analizzano cose diverse (contrasto, orientamento, colore locali, poi di oggetti più complessi, poi semantiche, di contenuto), quindi ci saranno una serie di codifiche provenienti dal basso, di complessità sempre più elevata che arrivano in imput ad aree che si occupano di costruire una mappa di priorità. Ci possono essere già degli stimoli che spiccano rispetto ad altri (esempio puntino rosso su sfondo bianco e nero) che presentano un vantaggio bottom-up, completamente percettivo; poi arrivano informazioni dall'alto, dai centri corticali superiori, che determinano priorità di per sé (il compito, l'intenzione, il comportamento che vorrà eseguire ecc). Questi due tipi di segnale che arrivano alle stesse aree contribuiscono a dare priorità a cose diverse: a parità di stato cognitivo, per l'animale che deve svolgere saccade verso barretta blu inclinata, la presenza o assenza dello stimolo giallo farà la differenza sulla mappa di priorità, quindi anche a parità di stato cognitivo l'influenza percettiva c'è. Si tratta di una complessa commistione dei segnali dei due tipi.

A parità di immagine la mappa di priorità cambia se cambio l'istruzione (cerca la barretta blu/cerca la barretta rossa).

Queste aree riescono a costruire mappe di priorità, utilizzando sia segnali percettivi che segnali provenienti dai centri corticali superiori, che servono a selezionare i target giusti e a selezonare le popolazioni neuronali appropriate per svolgere il movimento oculare voluto.

Domanda a proposito dell'attività di scarica dei neuroni visomotori rispetto agli altri

Risposta:

I neuroni visivi rispondono a uno stimolo presente nel loro campo recettivo, sia che si tratti del target che del distrattore, però nel caso del distrattore la risposta decade velocemente, invece per il target rimane sostenuta: c'è una differenziazione delle risposte.

Il neurone motore non ha un campo recettivo, ma un campo di movimento.

Il neurone visomotorio ha sia un campo recettivo che un campo di movimento, tra i quali di solito vi è coincidenza spaziale però vi sono due proprietà funzionali. C'è sempre una caratterizzazione diversa dei due campi recettivi e di movimento per cui il campo movimento di uno stesso neurone sarà più grande di quello recettivo o viceversa. Ad esempio i FEF hanno campi recettivi molto ampi, addirittura comprendono tutto l'emicampo controlaterale e spesso una parte di quello ipsilaterale, per cui vi è una certa sovrapposizione.

Domanda sulla modulazione dei neuroni visomotori

Risposta:

Non tutti i neuroni visomotori sono modulati allo stesso modo, di solito la prima parte della risposta è causata da un meccanismo feedforward dovuta alla comparsa dello stimolo in una determinata regione dello spazio, poi quanto è sostenuta questa risposta dipende dall'attività di modulazione (rispondono comunque anche se stimolo non sarà bersaglio di una saccade ma l'attività sarà più sostenuta in un neurone il cui stimolo visivo sarà bersaglio di una saccade).

Domanda sui neuroni motori

Risposta:

Non è detto che le differenti salite di risposta siano dovute solo a differenze percettive, può essere che siano dovuti anche a fattori interni di controllo, motivazione, ecc.

La salita non solo inizia con tempi diversi (diversa latenza), ma soprattutto ha pendenze diverse: nelle salite meno ripide è come se neuroni accumulassero evidenze a favore dello svolgimento di quella saccade in modo più lento, probabilmente perché nella mappa di priorità sono presenti più fattori competitivi.

GAP PARADIGM

Ho un punto di fissazione centrale e, prima di mostrare il bersaglio su cui sarà eseguita la saccade, spengo il punto di fissazione: non c'è più nessun ancoraggio di tipo attenzionale, ho solo il bersaglio visivo verso cui fare la saccade, che sarà velocissima.

Questo è dovuto anche al fatto che nella mappa di priorità c'è un solo picco, e l'evidenza a favore di questa saccade si accumula molto velocemente; anche la differenza tra target e distrattore è minima.

Nel caso in cui il display sia più complesso e anche le condizioni di ricerca siano più difficili (esempio: ricerca barrette blu verticali in presenza barrette di tutti i colori e tutti gli orientamenti; verranno preattivati tutti i neuroni selettivi per le barrette blu, ma anche quelli selettivi per le barrette verticali e avrò più picchi di attivazione sulla mappa di priorità), la salita di attività del neurone sarà più lenta, perché sarà dovuta alla competizione tra più elementi presenti nella scena, che porteranno più lentamente alla selezione di quello corretto.

Ci sono una serie di connessione parallele all'interno di una stessa area, oltre che tra aree diverse, per cui se una popolazione di neuroni responsabili per una certa saccade comincia ad attivarsi, i suoi neuroni sono connessi da proiezioni eccitatorie, direttamente o tramite interneuroni, ad altri neuroni competenti per la stessa direzione che vengono attivati a loro volta: il loro essere attivati da origine a dei circoli virtuosi che producono sempre più attivazione. Allo stesso modo l'attivazione di una determinata popolazione neuronale causa, tramite interneuroni inibitori, l'inibizione di neuroni responsabili per saccadi diverse.

Questo processo di mounting evidence (accumulo di evidenze) è anche un processo di microcircuiteria locale che, attraverso reciproche inibizioni e eccitazioni, seleziona la popolazione neuronale corretta per lo svolgimento della saccade.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 8/4/2013 (1)

LEZIONE DI FISIOLOGIA II

08/04/2013

Docente: Leonardo Chelazzi

Sbobinatore: Stefano Fuggini

APPARATO URINARIO

L'apparato urinario svolge una molteplicità di funzioni, la maggior parte delle quali accomunate dal fatto di essere di natura regolatoria. È un apparato principe nell'espletare funzioni regolatorie; alcune che sembrano anche di pertinenza di altri organi e apparati ma nelle quali il rene svolge una funzione fondamentale.

(slide 2)

<u>Funzioni generali</u>:

-Regolazione della concentrazione ionica → il contenuto, la concentrazione di molti dei principali ioni presenti nel nostro organismo è mantenuta dall'apparato renale (Na^+, K^+ Ca^{2+}, ioni fosfato, HCO_3^-, ecc.);

-Regolazione dell'osmolarità plasmatica, dei liquidi interstiziali e di conseguenza anche del compartimento intracellulare;

-Regolazione del volume plasmatico → significa anche un meccanismo fondamentale per la regolazione a lungo termine della pressione arteriosa e della volemia;

-Regolazione del pH entro ambiti molto stretti;

-Rimozione dei prodotti di scarto, sostanze tossiche, farmaci ecc. → liberarsi di sostanze che non devono essere nell'organismo (sia prodotti del catabolismo, sia sostanze provenienti dall'esterno).

Oltre a queste funzioni regolatorie ci sono altre due funzioni di notevole importanza: -Produzione di eritropoietina, secrezione di renina (che non è appannaggio esclusivo del rene, ma da questo è principalmente prodotta e secreta), produzione della forma attiva della vitamina D;

-Funzione di gluconeogenesi in condizioni di digiuno.

(slide 3)

Cenni anatomici. Il rene è una struttura simmetrica, bilaterale, di peso pari a circa 150 g l'uno, in posizione retroperitoneale. Ha una forma a fagiolo con una porzione ileale, l'ilo renale, a livello del quale emerge l'uretere per il passaggio dell'urina, entrano nel parenchima renale le arterie renali, fuoriescono le vene renali ed è anche il punto d'ingresso dei nervi renali (nervi simpatici; ricorda: il rene non ha innervazione parasimpatica). L'apparato renale, nel suo insieme, oltre ai due reni comprende gli ureteri, la vescica e l'uretra.

(slide 4, 5)

IL RENE

Struttura. Nel parenchima renale si distinguono, anatomicamente e funzionalmente, due componenti: la corticale, porzione più esterna, e la midollare. A livello della midollare si distinguono formazioni piramidali con l'apice rivolto verso l'interno, le piramidi renali. L'apice corrisponde alla papilla renale che sfocia a livello del calice minore, cavità interna del parenchima renale che, convergendo con altri calici minori, dà origine al calice maggiore. L'ulteriore confluenza di più calici maggiori va a costituire la pelvi renale, formazione a imbuto che costituisce la porzione iniziale dell'uretere, entro cui si raccolgono le urine. Corticale e midollare hanno funzioni e struttura interna ben diverse. L'unità funzionale del rene è data dal nefrone. Ciascun rene è costituito da circa 1,2 milioni di nefroni (non un numero esorbitante, ma un numero abbastanza contenuto, anche perché è una struttura di dimensioni apprezzabili). Ciascun nefrone è costituito da un corpuscolo renale, nel quale si distinguono un glomerulo e la capsula di Bowmann, e un sistema tubulare, che si scompone in segmenti diversi: un tubulo contorto prossimale con delle tipiche spirali e avvolgimenti, un tubulo retto prossimale, l'ansa di Henle, a sua volta costituita da una porzione discendente (tratto discendente dell'ansa di Henle) e una porzione ascendente (ulteriormente suddivisa in una porzione sottile e una spessa). All'ansa fa seguito il tubulo contorto distale, che poi si prosegue nel tubulo connettore che a sua volta sfocia nel dotto collettore, il quale infine termina a livello del calice minore. Più nefroni sboccano in uno steso dotto collettore.

Mentre il corpuscolo renale è sempre situato nella porzione corticale, gran parte del sistema tubulare si approfonda all'interno della midollare. Più avanti si vedrà che corticale e midollare sono porzioni del parenchima renale che si trovano in condizione funzionale profondamente diverse, sia dal punto di vista della concentrazione di soluti, sia dal punto di vista del regime di vascolarizzazione.

(slide 6)

Quello detto precedentemente, ovvero che il corpuscolo renale è sempre situato a livello della corticale e il sistema tubulare si approfonda nella midollare, è vero ma in modo variabile. In genere si distinguono due casi estremi, ma in verità ci sono anche tutti i casi intermedi. Si distinguono nefroni corticali e nefroni juxtamidollari, che differiscono per quanto il loro apparato tubulare si approfonda nella midollare. Nel primo caso, nei nefroni corticali, gran parte del nefrone è situato all'interno della corticale, sia il corpuscolo ma anche gran parte dell'apparato tubulare. Talvolta si dice che a malapena la porzione terminale della forcina dell'ansa di Henle si trova all'interno della midollare. Nel caso dei nefroni juxtamidollari , che sono in numero limitato, una frazione relativamente modesta dell'intero numero dei nefroni, si trovano già col glomerulo vicino alla giunzione cortico-midollare e buona parte del loro apparato tubulare si

approfonda. Questa distinzione non è solo un fatto morfologico ma anche funzionale.

Come già detto corticale e midollare si trovano in due regimi funzionali diversi. In particolare, via via che ci si approfonda nel parenchima della midollare il tessuto può (non sempre ma in talune condizioni) andare incontro ad un aumento molto marcato di concentrazione di soluti, e quindi con un'osmolarità molto spinta. Questo soprattutto quando una persona è sottoposta ad un regime di scarso apporto idrico, ovvero ad abbondanti perdite di liquidi e di acqua, e in questo caso si osserva un marcato aumento della concentrazione di soluti a livello delle porzioni più profonde. Questi nefroni juxtamidollari, le cui anse di Henle si approfondano così tanto nella midollare, sono responsabili, assieme ad altri fattori, della creazione di questo gradiente osmotico. Non è l'unico fattore, ma è un fattore decisivo (si vedrà meglio più avanti).

Parlando di questi diversi tipi di nefroni e del gradiente midollare, bisogna sottolineare che la capacità dell'organismo (di ogni specie animale) di concentrare urine, soprattutto se in situazioni che lo richiedono (di ridotto apporto di acqua ovvero forte perdita di acqua), dipende da due fattori:

-Quanto è spessa la midollare;

-Quanto si approfondano, quanto si estendono all'interno della midollare, le anse di Henle.

Questi sono i due fattori che concorrono a mantenere il gradiente osmotico.

(slide 7)

Per quanto riguarda la vascolarizzazione renale. Nonostante la scarsa percentuale in peso dei due reni (nel complesso circa 300g) il flusso ematico al rene è di circa 1,5 L/min, circa il 25% della gittata cardiaca. Questo, in piccola parte, serve a soddisfare il loro bisogno di apporto di ossigeno (una delle funzioni svolte a livello renale è a elevato apporto energetico). In realtà, soprattutto la midollare, è una porzione di tessuto modestamente vascolarizzata, tant'è vero che è uno degli organi a più alto rischio di danno ischemico. La midollare deve essere poco vascolarizzata perché possa generarsi e mantenersi il gradiente osmotico di cui detto prima, di fondamentale importanza per espletare la funzione di concentrazione delle urine.

L'enorme apporto sanguigno si ha perché il rene è una grande interfaccia tra il circolo sanguigno e un sistema di cavità attraverso il quale avvengono scambi in direzioni diverse. È un andirivieni di sostanze e di soluti all'interfaccia tra un polo vascolare e un sistema canalicolare.

La vascolarizzazione è data dall'arteria renale che si divide in arterie segmentali che a loro volta si dividono in arterie interlobari, dalle quali originano le arterie arcuate, poi le arterie interlobulari, da cui si originano le arteriole afferenti a tutti i glomeruli. Come già detto, il corpuscolo renale è dato da un glomerulo, un piccolo labirinto di capillari originati dall'arteriola afferente e dai quali prende origine l'arteriola efferente. Dall'arteriola efferente prende origine un secondo letto capillare, che si distingue in due compartimenti: un compartimento che riguarda la porzione corticale del parenchima renale, dove questo letto capillare viene chiamato letto capillare peritubulare, e un secondo distretto che riguarda la midollare, costituito dai vasa recta, cioè vasi che si approfondano perpendicolarmente verso le profondità della midollare, per poi riemergervi dando origine alle vene interlobulari, vene arcuate, vene interlobari e così via fino alle vene renali.

(slide 8)

Un altro elemento strutturale di enorme importanza è l'apparato juxtaglomerulare. In tutti i nefroni la porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle, ovvero al punto di confine tra questa e il tubulo distale, entra in contatto strettamente con il corpuscolo di origine e in particolare si trova incastrato tra arteriola afferente ed efferente.

Gli attori di questa struttura sono:

-Un epitelio modificato del tubulo, a cui diamo il nome di macula densa, che ha la proprietà di rilevare modificazioni del flusso all'interno del tubulo, ovvero della concentrazione di NaCl;

-Le cellule renino-secernenti dell'arteriola efferente (o cellule granulari renino-secernenti), che rilasciano renina;

-Arteriola afferente ed efferente;

-Le cellule del mesangio extraglomerulare (parenti strette del mesangio intraglomerulare).

Questo "incrocio" è importante perché a questo livello si ha un meccanismo di regolazione. L'ultrafiltrato che sta scorrendo lungo l'apparato tubulare porta a meccanismi di regolazione della funzione di quel nefrone, e anche di quelli vicini, attraverso un meccanismo definito meccanismo di regolazione tubulo-glomerulare (o meccanismo a feedback tubulo-glomerulare). In pratica è un meccanismo regolatorio che aggiusta la funzionalità del nefrone a seconda di cosa transita a livello della macula densa.

Le cellule del mesangio extraglomerulare si trovano proprio nella porzione di incastro tra arteriola efferente e tubulo.

Le cellule del mesangio intraglomerulare formano l'asse portante all'interno del glomerulo, svolgendo numerose funzioni.

(slide 10)

Le cellule del mesangio, oltre a formare l'asse portante:

-Abbracciano i capillari del glomerulo svolgendo una funzione analoga a cellule muscolari lisce. Cioè il letto capillare può andare incontro a regolazioni del calibro grazie alla funzione simil-contrattile delle cellule del mesangio. In realtà, su questo, è opportuno fare una precisazione: questa regolazione non serve ad attuare un meccanismo di regolazione delle resistenze, in quanto questa regolazione viene effettuata regolando il tono della muscolatura liscia a livello di arteriola afferente ed efferente indipendentemente, ma serve per modificare la superficie di filtrazione, una delle variabili cruciali da cui dipende la funzione renale;

-Secernono matrice extracellulare che va a formare un'impalcatura di sostegno;

-Svolgono attività macrofagica;

-Sono in grado di secernere fattori pro infiammatori;

(slide 11)

Innervazione renale. È un'innervazione simpatica con un'azione mediata da recettori alfa di vasocostrizione, soprattutto sulle arteriole renali sia afferenti che efferenti. Quindi aumenta complessivamente le resistenze di questo distretto, e visto quanto flusso c'è a questo livello, se vengono modificate le resistenze a livello renale si avranno conseguenze assai apprezzabili in termini di regolazione della pressione arteriosa. Si basa prevalentemente sul rilascio di noradrenalina, ma alcune di queste fibre rilasciano anche dopamina. Ha inoltre altri effetti:

- Innervazione diretta delle cellule granulari secernenti renina -> un aumento dell'attività simpatica comporta un aumento di rilascio della renina;

- Ha azione diretta sul nefrone, innervando direttamente gli epiteli tubulari del nefrone, e l'aumento della stimolazione simpatica è in grado di modulare in modo cospicuo il riassorbimento, in particolare quello di NaCl e di acqua (un riassorbimento isoosmotico) a livello delle porzioni prossimali del nefrone. Quindi regola l'efficienza con cui, nelle prime porzioni del nefrone ha luogo un riassorbimento massivo e isoosmotico di soluti e di acqua.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 9/4/2013 (1)

Professore: Chelazzi

Lezione del 9.4.13

Sbobinatore:Tommaso Ioris

Revisore: Ilaria Vecchietti

Il professore consiglia, per lo studio del rene, il libro "Vander's Renal Physiology, Douglas Eaton *e John Pooler,settima edizione (disponibile solo in lingua inglese). Edizioni precedenti sono state tradotte in italiano.*

Il professore fa una breve e rapido riassunto della lezione precedente, scorrendo velocemente le slide:

I punti principali che abbiamo toccato ieri sono innanzitutto il concetto che il rene rappresenta, attraverso il suo sistema vascolare e canalicolare-tubulare, una vasta interfaccia fra il polo vascolare e il sistema tubulare dei nefroni, che è uno spazio in continuità con l'ambiente esterno. Questa interfaccia è caratterizzata da straordinari meccanismi di passaggio di sostanze, quindi di filtrazione

ma anche di secrezione e riassorbimento. L'elemento costitutivo/ funzionale è il nefrone, abbiamo già visto quanti sono e come sono strutturati. Abbiamo nefroni che si approfondiscono poco o tanto nella midollare. Abbiamo messo l'accento sull'incredibile flusso ematico a livello renale nell'unità di tempo, abbiamo accennato a questo interessante punto di incontro, cioè l'apparato juxtaglomerulare, tra il sistema tubulare del nefrone lungo cui corre il liquido tubulare in corso di formazione e il glomerulo stesso. A questo livello si realizza un meccanismo a feedback: ciò che passa dal tubulo, in particolare la portata di cloruro di sodio, influenza la funzione del glomerulo corrispondente, anche se è mediata da una serie di sostanze ancora in corso di identificazione. Esse non hanno solo un'azione diretta locale ma agiscono in una sorta di microcosmo circostante che si dice ammonti ad una decina di nefroni. Abbiamo parlato anche delle cellule del mesangio e delle loro funzioni. Ci siamo fermati parlando di innervazione renale.

I titoli in grassetto corrispondono alle slide corrispondenti (NdR)

INNERVAZIONE RENALE

Parlando di innervazione renale, la cosa interessante è la messa in evidenza del triplice livello d'azione dell' innervazione simpatica:

-una è sulla vascolatura, moltiplicando le resistenze interne al rene

-una è sulla secrezione di renina

- una è un' azione diretta invece sul tubulo, favorendo il riassorbimento di acqua e di soluti.

FILTRAZIONE-RIASSORBIMENTO- SECREZIONE

Su questa base ci addentriamo nella funzione renale in senso stretto, e per comprendere la funzione renale si tratta di comprendere tre processi.

Per prima cosa capiremo e indagheremo quali sono le caratteristiche e i principi funzionali del meccanismo di filtrazione o ultrafiltrazione,cioè il passaggio di un enorme quantità di ultrafiltrato da questa matassa capillare del glomerulo allo spazio di Bowman. La capsula di Bowman è una specie di guanto che abbraccia il glomerulo capillare e che consta di due pareti, di due superfici che delimitano al proprio interno lo spazio di Bowman o spazio di filtrazione, che non è altro che una specie di "cul di sacco" che abbraccia il glomerulo e da cui prende origine il tubulo, in particolare il tubulo contorto prossimale.

La filtrazione è il primo evento da cui origina la formazione dell'urina e vedremo quali sono le caratteristiche di questo primo evento. Però, a partire dall'ultrafiltrato, siamo ben lontani dall'avere le urine nella loro composizione e nel loro volume definitivo.

Il meccanismo di riassorbimento permette il passaggio di sostanze e di liquido dal lume tubulare, attraversando l'epitelio, verso l'interstizio e successivamente dall'interstizio verso i capillari (rientrando così in circolo).

Inoltre si attuano meccanismi di secrezione attiva di varie molecole, che ulteriormente modificano la composizione del liquido tubulare.

L'insieme di questi tre fattori (i processi di filtrazione, riassorbimento e secrezione) da origine a cioè che viene escreto con le urine, sia intermini di acqua che di soluti.

RENAL HANDLING

Parleremo di filtrazione, riassorbimento e secrezione, ma prima di addentraci in questi meccanismi cerchiamo di comprendere in linea generale quali sono i possibili destini a cui va incontro una determinata sostanza, presente nel plasma, in termini di suo trattamento renale.

Qui ne vedete tre, in realtà sono quattro i tipi di trattamento. In questa figura vedete in forma schematica quest'ansa, che sta a rappresentare la parte vascolare del glomerulo (il letto capillare del glomerulo) e lo spazio di Bowman. Vi è un' ipotetica sostanza che fluisce col plasma all'interno del letto capillare, viene quindi filtrata e passa nello spazio di Bowman.

Vediamo prima i casi illustrati.

1- (SOSTANZA X) Questo primo caso corrisponde ad una molecola (non sono casi generici, ma corrispondono a molecole che effettivamente vanno incontro a questo tipo di trattamento) che viene filtrata liberamente, cioè si trova nel liquido dell'ultrafiltrato nella stessa identica concentrazione che ha nel plasma. Vedremo come mai una sostanza filtra normalmente, ci sono motivi ben precisi.

NB: Il fatto di dire che una sostanza filtra liberamente e attraversa le membrane coinvolte senza ostacolo non significa che tutta la sostanza presente nel plasma attraversa i capillari glomerulari e viene quindi riversata nello spazio di Bowman. Significa solo che la concentrazione di questa sostanza è identica nel plasma e nello spazio di Bowman.

Questa sostanza non solo viene liberamente filtrata e attraversa le membrane di filtrazione senza ostacolo, ma in aggiunta viene anche secreta, cioè si ha passaggio netto di questa sostanza dal letto capillare, non del glomerulo ma peritubulare, all'interstizio e da questo al lume del tubulo. Quindi di fatto il contenuto del tubulo viene arricchito ulteriormente da questa sostanza, rispetto a quella che era liberamente filtrata fino a quel punto. In casi limite che si verificano (vedremo in che casi e con quali sostanze), tutta la quantità di questa sostanza presente nel sangue perfonde il rene e viene eliminata dal sangue refluo: non se ne trova quindi traccia nelle vene renali. Notiamo che quella che non è stata filtrata, viene poi secreta e quindi il risultato finale è che nel sangue refluo, a livello di vene renali, non c'è traccia di questa sostanza.

2- (SOSTANZA Z) All'estremo opposto, si può avere una sostanza, e sono tante le sostanze che hanno questo trattamento renale, che filtra liberamente e attraversa senza ostacoli le membrane di filtrazione, ma con gradi diversi di efficienza del meccanismo vengono riassorbite interamente. Sono molte le sostanze che vanno incontro questo. Ciò implica che il patrimonio di quella determinata sostanza nel plasma circolante non viene intaccato a livello renale, perché la quantità della sostanza che viene filtrata, viene poi interamente riassorbita e nelle urine non si trova traccia di quella sostanza.

3- (SOTANZA Y) Infine, si può avere il caso di una sostanza che viene filtrata interamente, poi viene riassorbita ma non interamente, solo in parte. Questo è un destino comune a molte sostanze. Di conseguenza una certa quantità viene escreta con le urine, una parte viene riassorbita.

4- (CASO NON ILLUSTRATO IN FIGURA) A questi tre esempi se ne aggiunge un quarto, cioè quello di una sostanza che viene liberamente filtrata e poi non va incontro ne a riassorbimento, ne a secrezione (quindi non subisce nessun tipo di trattamento)

Detto questo dobbiamo completare il quadro con due chiarimenti:

- In realtà c'è un altro destino ancora rispetto a questi quattro, cioè sostanze che non filtrano, o che filtrano in misura modestissima. E fra un attimo vedremo di cosa si tratta.

- Ulteriore annotazione su questi processi di filtrazione, assorbimento e secrezione. Quando noi illustriamo questi casi diversi dobbiamo renderci conto che parliamo di <u>effetti netti</u>: possiamo dire che il processo di filtrazione e di secrezione determina l'escrezione di tutto o parte del quantitativo di quella sostanza (SOSTANZA X) o all'opposto diciamo che una sostanza è completamente riassorbita (SOSTANZA Z) oppure diciamo che una sostanza può essere in parte riassorbita e in parte escreta (SOSTANZA Y). <u>Partendo però da un'ipotetica condizione in cui nell'ultrafiltrato si trova una concentrazione di una determinata sostanza pari al plasma (quindi si dice che viene filtrata liberamente), essa può andare incontro sia a riassorbimento che a secrezione, ma ci si limita ad indicare il processo prevalente al netto</u>. Quindi bisogna considerare che per molte sostanze avviene filtrazione, riassorbimento e secrezione: l'esito finale dipende dal bilancio di questi diversi processi. Non solo, ma per una determinata sostanza può anche variare considerevolmente, a seconda della condizione fisiologica o patologica, il riassorbimento o la secrezione e quindi anche l'effetto netto prevalente non è detto che sia sempre uguale per una certa sostanza.

Domanda: "Che senso ha che avvenga la filtrazione se poi la sostanza viene riassorbita tutta?"

Risposta: "Le funzioni del rene sono varie, le funzioni principali sono quelle di regolare e mantenere l'equilibrio omeostatico, i volumi corporei e la concentrazione di un gran numero di soluti. Questo avviene grazie ad un meccanismo che lavora sulle grandissime quantità, cioè il plasma viene filtrato in quantitativi spaventosi nell'ambito di una giornata. Su queste enormi quantità, non solo si può ottenere il risultato di liberarsi di sostanze tossiche dannose, prodotti di scarto e cataboliti, ma anche, attraverso fini processi di regolazione su secrezione e riassorbimento, si può dosare con esattezza la quantità escreta di una sostanza rispetto a quella assunta col cibo e con le bevande, perché lo scopo è mantenere il perfetto equilibrio tra input e output per una certa sostanza. Questo avviene appunto lavorando su enormi volumi di plasma filtrato. Il punto cruciale è che gran parte delle sostanze vengono filtrate non perché sono da eliminare (la filtrazione è indipendente dal fatto che una molecola sia tossica o nociva, dipende da altri fattori che vedremo) ma perché fanno parte del plasma: in realtà sono sostanze utili, benefiche e sono fonte di energie che non vanno sprecate, vanno anzi completamente reintrodotte in circolo. L'ultrafiltrato viene formato in volumi così forti proprio perché è su questi volumi che si può più finemente esplicare il meccanismo di regolazione. Per esempio prediamo il glucosio. Se un individuo è normoglicemico

(se non lo è il discorso cambia), il glucosio è una molecola di dimensioni tali che filtra liberamente (ripeto: non vuol dire che filtra tutto, vuole solo dire che è in concentrazione nell'ultrafiltato pari a quelle del plasma). Sarebbe però distruttivo se si perdesse il glucosio presente nel plasma, infatti non avviene: in un individuo normale non c'è glicosuria. Tutto è riassorbimento avidamente. Questo processo di filtrazione e totale riassorbimento avviene per molte molecole del plasma.

LA BARRIERA DI FILTRAZIONE

La filtrazione è il passaggio di ultrafiltrato (plasma senza proteine) dal letto capillare glomerulare allo spazio di Bowman. La genesi dell'ultrafiltrato consiste nel passaggio del plasma che viene deproteinizzato dalla barriera di filtrazione. Quindi gli elementi corpuscolati non attraversano la membrana di filtrazione. Neanche il plasma per intero lo attraversa, difatti non passano neppure le proteine, ma si tratta di proteine abbastanza grandi. Piccole catene aminoacidiche, peptidi e piccoli polipeptidi attraversano la barriera di filtrazione, ma vengono poi riassorbiti. Quello che vale per il glucosio, vale anche per queste piccole proteine, anche in questo caso si tratta di mettere in atto processi molto efficienti di riassorbimento. Infatti normalmente non ci sono tracce di proteine nelle urine, se non piccolissime tracce.

La barriera di filtrazione è data da 3 componenti (dal lume capillare all'esterno):

-Rivestimento endoteliale dei capillari. A livello della faccia interna del capillare si notano fenestrature e porosità che facilitano il passaggio dell' ultrafiltrato

-la lamina basale

-i processi, prolungamenti dei podociti, detti pedicelli. Formano una specie di tappezzatura discontinua sulla faccia esterna della lamina basale. I podociti con pedicelli, formano questo rivestimento tentacolare a livello della superficie esterna dei capillari, andando a costituire la superficie viscerale della capsula di Bowman. La capsula di Bowman, da un lato costituisce il rivestimento esterno del corpuscolo renale, internamente si introflette e viene tappezzata con questi elementi epiteliali , i podociti, rivolti verso la matassa dei capillari.

Questa è quindi una barriera a tre strati, ma sono tre strati molto permeabili, grazie al fatto che sia la lamina basale, sia l'endotelio e l'epitelio (i podociti) sono molto porosi, fenestrati.

LA BARRIERA DI FILTRAZIONE /2

In quest' immagine al microscopio elettronico si nota un altro particolare, che è stato oggetto di grande interesse in questi ultimi anni. Vediamo il lume capillare, con l'endotelio con queste discontinuità che permettono facilmente il passaggio di liquido e molecole. Abbiamo poi la lamina basale e i pedicelli dei podociti. Poi questi diaframmi che sono dei sottilissimi elementi di congiunzione tra pedicelli contigui. Questi sono stati oggetto di grande interesse negli ultimi anni

I DUE VERSANTI DELLA BARRIERA

Qui vediamo due immagini che mostrano le porosità sia dal versante capillare, sia dal versante della capsula di Bowman.

LA STRUTTURA DEI PEDICELLI

In questi ultimi anni si sono fatti progressi incredibili per definirne la struttura e la composizione, sia del citoscheletro che di tutti gli elementi che compongono i pedicelli. Fra i pedicelli vediamo il diaframma di congiunzione. Le proteine che compongono i diaframmi sono varie: nefrina, podocina….*(Sulla slide ne sono indicate altre, ma il professore non si sofferma su questo, NdR)*

LA STRUTTURA DEI PEDICELLI 2

Questa immagine tridimensionale vi mostra l'organizzazione di questo diaframma che intercorre fra questi pedicelli vicini e gli congiunge, li unisce e si collega internamente al citoscheletro interno. Queste proteine sono state oggetto di interesse perché questo diaframma è ritenuto un elemento decisivo per determinare il grado di permeabilità della barriera di filtrazione. È stato visto che in un gran numero, intorno alla ventina, di patologie umane su base genetica (cioè mutazioni) sono caratterizzate da un'alterata permeabilità della barriera di filtrazione con diversi quadri di deficit funzionali. Di questi stessi deficit sono stati realizzati modelli nel topo riproducendo queste anomalie. Nell'ultima edizione del Berne-Levy trovate un elenco di queste patologie.Se non ci sono danni alla barriera di filtrazione, gli elementi corpuscolati non passano, in aggiunta non passano le molecole proteiche di dimensione apprezzabile.

L'INFLUENZA DELLE CARICHE ELETTRICHE (GRAFICO)

Sappiamo che quello che conta per le permeabilità di una determinata molecola non è il peso molecolare ma è la dimensione della molecola. Se una molecola ha dimensione circa sopra i venti amstrong, non c'è nessuna resistenza al passaggio da parte della barriera di filtrazione. Se la dimensione supera i 40 amstrong circa, in condizioni normali, quella molecola non passa affatto. Nell'intervallo compreso fra questi due valori, fra 20 e 40, vi è progressione, cioè al crescere della molecola è minore la probabilità che avvenga il passaggio.

Però questo non è l'unico fattore che determina la filtrabilità di una molecola, l'altro fattore è la carica elettrica. A parità di dimensione (per esempio 30 amstrong), si passa ad una filtrabilità nulla se quella molecola è carica negativamente, mentre si ha una filtrabilità assai alta (ma non completa) se la molecola è carica positivamente, rispetto al grado intermedio di filtrabilità nel caso in cui la molecola sia neutra elettricamente. Questo accade perché tutti gli elementi della barriera di filtrazione sono contraddistinti da glicoproteine cariche negativamente e quindi esercitano un'azione repellente nei confronti di molecole anioniche, invece sono permeabili per molecole con carica positiva. In questo grafico vediamo l'esempio con il Destrano.

Questo fatto ha aspetti importanti:

-Il primo è che questo ha un profondo effetto sulle molecole proteiche presenti nel plasma, come l'albumina, perché sono molecole cariche negativamente. Quindi, al di là della dimensione, il contenuto proteico del plasma, eccetto piccole molecole peptidiche, non viene filtrato anche grazie alla carica negativa.

-L'altra cosa interessante da notare, è che questa proprietà della barriera di filtrazione non è sempre vera, cioè in alcune condizioni patologiche un' alterazione funzionale della barriera di filtrazione è imputabile non tanto ad un suo danno strutturale grossolano, ma alla perdita delle cariche negative.

A proposito di filtrabilità delle molecole, molti soluti anche di piccolissima dimensione, come ioni calcio giusto per citarne uno, in buona parte si trovano nel plasma non interamente circolanti, ma legati a proteine e questi pur avendo dimensioni e caratteristiche elettriche che le renderebbero perfettamente filtrabili, non filtrano. Ovvero la quota legata alle proteine non filtra.

GLOMERULAL FILTRATION

Su questa parte andrò veloce, perché l'avete già fatta. Abbiamo visto la barriera di filtrazione, abbiamo visto la sua porosità, abbiamo visto cosa passa e cosa non passa.

Ma quali sono le forze in campo? Sono le forze di Starling. La filtrazione ha bisogno di forze affinchè questo si esplichi, ovvero le forze di Starling. Avremo quindi forze che favoriscono la filtrazione (premesso che l'acqua passa e alcune molecole passano, mentre altre sostanze non passano, come le proteine e gli elementi corpuscolati) e forze che si oppongono alla filtrazione.

Le forze favorenti la filtrazione sono:

- La pressione idrostatica all'interno dei capillari glomerulari (PCG), è la principale forza che favorisce il passaggio dell'ultrafiltrato nello spazio di Bowman. La pressione idrostatica che favorisce la filtrazione è assai maggiore (60 mmHg) rispetto allo standard dei letti capillari del nostro organismo, che si aggira intorno ai 25-30mmHg. In questo caso è molto più alta (60mmHg) perché qua la filtrazione è massiccia perché il volume di ultrafiltrato è mastodontico (*il professore non è chiarissimo, cioè non spiega bene perché la pressione nel capillare del glomerulo è più alta rispetto ai capillari di altri organi…NdR)*

- L'altra forza che potrebbe favorire, ma non favorisce perché è pari a zero (nei soggetti normali) è la pressione oncotica di richiamo che si realizzerebbe qualora nello spazio di Bowman fossero presenti proteine. Ma siccome non passano normalmente, questa forza non si può realizzare. In alcune patologie del nefrone invece le proteine in una certa misura passano, e allora la pressione oncotica è diversa da zero, diventa un valore apprezzabile e un' ulteriore richiamo che quindi favorisce la filtrazione.

Le forze che si oppongono alla filtrazione sono:

- la pressione idrostatica all'interno della capsula di Bowman (πGC), che ammonta a 29mmHg

-la pressione oncotica del plasma all'interno del lume capillare (PSB), che ammonta a 15 mmHg,

Il valore netto di pressione netta di filtrazione glomerulare (PFG=PCG-PSB-πGC) è pari a 15-16 mmHg, questa è la forza che spinge il passaggio di acqua e di soluti dal letto capillare allo spazio di Bowman.

Ora vi dirò un dettaglio importante riguardo a questo: all'interno del letto capillare dei glomeruli, c'è comunque il sangue che segue un decorso, un tragitto, attraverso il letto capillare, dall'arteriola afferente all'arteriola efferente. In questo tragitto le cose non restano costanti. La cosa che cambia lungo questo decorso, in termini di forza netta di filtrazione, è che avvenendo il passaggio di soluti e di acqua dal capillare allo spazio di Bowman, progressivamente il contenuto capillare diventa proporzionalmente sempre più ricco di proteine e quindi la pressione oncotica che si oppone alla filtrazione (PSB) acquista un valore sempre più alto. In altre parole, in condizioni fisiologiche, non è del tutto legittimo considerare che ciò che avviene all'interno del glomerulo sia costante, non è costante perché va inteso in chiave dinamica.

Un' altra considerazione in chiave fisiologica. La pressione idrostatica nello spazio di Bowmann (πGC) è bassa rispetto alla pressione idrostatica nel capillare (PCG), ma quest'ultima può andare incontro a variazioni anche fisiologiche in funzione delle resistenze, della pressione arteriosa sistemica ecc… anche se vedremo che questo accade solo in misura assai modesta e comunque in modo estremamente controllato.

Ora faccio un paio di considerazioni in chiave fisiopatologica:

1- Ovviamente vi ho appena detto che la pressione idrostatica all'interno del capillare (PCG) può variare in condizioni fisiologiche, ma entro limiti molto ristretti e in modo assai controllato, ma può variare in modo molto ampio in condizioni patologiche. Di questo parleremo più avanti.

2- Per quanto riguarda la pressione idrostatica nello spazio di Bowman (πGC), non mi risulta che ci siano condizioni patologiche in cui questa pressione si abbassa ma esistono chiaramente condizioni in cui si innalza. Quali sono queste condizioni? Un' ostruzione alle vie urinarie a qualche livello, per esempio un calcolo. Uno può anche immaginare ostruzioni a livello di nefrone, per esempio masse neoplastiche, ma la cosa più tipica è una calcolo o nella pelvi o nell'uretere, perchè questo comporta un aumento della pressione idrostatica nello spazio di Bowman.

DOMANDA: "C'è una differenza nella pressione nello spazio di Bowman tra i nefroni del polo superiore e del polo inferiore del rene, a causa dell'orientamento diverso? Presumo che probabilmente non sia apprezzabile ma teoricamente dovrebbe esserci" **RISPOSTA**: "sì, potrebbe essere."

3- Le altre alterazioni patologiche che possono aver luogo riguardano le pressione oncotiche. Normalmente la pressione oncotica nello spazio di Bowman è pari a zero perché le proteine non filtrano, ma questo non é sempre vero perché in numerose condizioni di sofferenza renale le proteine in certa misura filtrano. L'altra variazione riguarda la pressione oncotica nel letto capillare (PSB) e qui le principali variazioni dipendono non tanto dal fatto che se c'è una condizione patologica tale per cui le proteine filtrano allora ce ne sono meno all'interno del capillare, perché comunque c'è un apporto sempre rinnovato di proteine (a livello capillare) attraverso il flusso ematico, ma piuttosto sono condizioni in cui una variazione significativa della pressione oncotica nel lume capillare dipende da condizioni di ipoproteinemia.

LA PRESSIONE DI FILTRAZIONE GLOMERULARE

Fatte queste considerazioni, si possono definire alcuni termini, alcuni concetti.

1- La pressione di filtrazione glomerulare, l'abbiamo appena vista. La pressione netta di filtrazione è più o meno 16mmHg, un po' più alta all'ingresso del letto capillare, poi si abbassa alla fine del letto capillare.

2- Possiamo definire la velocità di filtrazione glomerulare (VFG = PFG X Kf), cioè quanto ultrafiltrato si produce nell'unità di tempo. Si ottiene come prodotto tra la pressione di filtrazione glomerulare (PFG) e la costante (Kf), dove quest'ultima a sua volta è rappresentata da due fattori: il grado di permeabilità della barriera di filtrazione per la superficie totale di filtrazione. Quando si parla di velocità di filtrazione glomerulare, si assume che la pressione netta di filtrazione glomerulare (PFG) per lo più venga mantenuta costante e anche la permeabilità già molto elevata in condizioni normali resti costante, anche in condizioni patologiche. Variazioni delle velocità di filtrazione glomerulare vengono attribuite prevalentemente a variazioni della superficie totale di filtrazione, il che si traduce semplicemente e banalmente nel numero di nefroni funzionanti. Quindi una stima della velocità di filtrazione glomerulare viene ritenuta, con buona approssimazione e soprattutto in assenza di altri elementi che richiamino l'attenzione su altri possibili modificazioni, una stima del numero di nefroni funzionanti.

3- Il terzo concetto è quello di frazione di filtrazione glomerulare, cioè il volume di fluido (di plasma) filtrato dai capillari glomerulari nella capsula di Bowman nell'unità di tempo. Si calcola come rapporto fra due volumi nell'unità di tempo (al minuto o nelle 24 ore). Il flusso sanguigno al minuto, attraverso entrambi reni corrisponde ad un quinto del totale, quindi 1,2 litri di sangue al minuto circa. La parte corpuscolata non filtra, quindi si considera il volume di perfusione renale plasmatico (al minuto): se assumiamo un ematocrito intorno al 45%, il plasma consta del restante 55% circa, vuol dire che è intorno ai 620-625 ml/minuto. La frazione di filtrazione glomerulare nella stessa unità di tempo ammonta a circa 125 ml/minuto. In altre parole,se consideriamo entrambi i reni, vengono perfusi da circa un 1,2 litri di sangue al minuto, cioè 625ml di plasma al minuto, di questi 125 ml al minuto passano nell'ultrafiltrato. Quanto è 125 rispetto a 625? Circa un quinto. Quindi la frazione di filtrazione glomerulare ammonta normalmente intorno al 20% rispetto al plasma.

Questi sono 3 concetti cardine per capire la funzione renale: pressione netta di filtrazione glomerulare, velocità di filtrazione glomerulare e frazione di filtrazione glomerulare. Questi ragionamenti riguardano il letto capillare dei glomeruli,non riguardano i capillari peritubulari o per esempio i capillari della midollare, i vasa recta, che invece si comportano come i letti capillari di tutti gli altri distretti dell'organismo. Quando per esempio notavo che la pressione idrostatica nei capillari è particolarmente alta, vale per i capillari glomerulari.

PRESSIONE ARTERIOSA E VELOCITÁ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE.

Abbiamo già detto che dal rene passa un'enorme quantità di sangue, cioè una porzione pari a circa un quinto del letto vascolare complessivo di tutto l'organismo. È evidente che, essendo così rilevante il flusso ematico attraverso il rene, il rene può rappresentare un distretto particolarmente significativo per attuare meccanismi di regolazione della pressione arteriosa attraverso la

modificazione delle resistenze. Se io agisco sulle resistenze di un letto di un distretto corporeo attraverso cui fluisce per esempio un 1% della gittata cardiaca, è evidente che è inefficace.

Il rene deve ubbidire a due padroni. Cioè ancor più di altri distretti dell'organismo, se da un lato può essere oggetto di regolazione delle resistenze al fine di esercitare un controllo sulla pressione arteriosa sistemica, dall'altro lato la pressione di perfusione del rene è chiaramente un fattore decisivo per quel valore di 60mmHg che corrisponde alla pressione idrostatica nei capillari glomerulari, da cui dipende il primo processo finalizzato alla formazione dell'urina, la filtrazione.

In altre parole, rene è un distretto dell'organismo in cui posso effettuare una regolazione della pressione arteriosa sistemica molto efficace, perché un quinto della gittata cardiaca passa da qui. Questo lo faccio aumentando la costrizione delle arterie e arteriole ecc. Da un lato ci sono meccanismi che voi già conoscete di controllo a breve, a medio e a lungo termine della pressione arteriosa, e in effetti il rene potrebbe anche essere un distretto del corpo a livello del quale questi meccanismi si esercitano finalizzati alla regolazione della pressione arteriosa. Dall'altra però il rene funziona in un certo regime pressorio, e la funzionalità renale dipende da quel regime pressorio che deve ubbidire agli scopi della funzione renale in quanto tale. Non parlo di perfusione,apporto di ossigeno, apporto di sostanze nutritizie al parenchima renale, mi riferisco proprio alla funzione renale.

La morale è che se da un lato il rene effettivamente rappresenta un distretto corporeo a livello del quale può esplicarsi efficacemente la regolazione della pressione arteriosa, dall'altra non può soggiacere a questa necessità (meglio solo a questa necessità e primariamente a questa necessità) perché a livello del rene le condizioni e la pressione di perfusione del letto capillare glomerulare deve soddisfare la funzione renale. Il fatto che il rene produca circa 125ml al minuto di ultrafiltrato, rispecchia la necessità funzionale dell'apparato renale, e non può variare in funzione di necessità più generali di mantenimento della pressione arteriosa.

Questo si coglie guardando questo grafico. Noi potevamo, guardando questi valori prima, dire che se ci fosse stato un aumento della pressione arteriosa, sarebbe aumentato anche il valore di pressione idrostatica del glomerulo e che quindi sarebbe aumentata anche la pressione netta di filtrazione (e quindi la velocità di filtrazione glomerulare). E questo non accade, o meglio, questa figura mostra la relazione tra pressione arteriosa media e la velocità di filtrazione glomerulare, che noi abbiamo fissato a circa 125ml al minuto. Possiamo intendere queste variazioni della pressione arteriosa sia in modo fisiologico che patologico, cioè causate da un cambiamento posturale, stress, caffè, la sigaretta, attività fisica….

Notate le variazioni in un ambito di intervallo ampio: si vede che questa funzione è pendete con forma a scalino. Si nota l'intervallo tra 80 e 180mmHg, in cui praticamente non si ha nessuna variazione nella velocità di filtrazione glomerulare. Evidentemente, le due cose vengono fortemente disaccoppiate. Vuol dire che quel valore di pressione di 60mmHg (pressione idrostatica glomerulare) è mantenuto pressoché costante a fronte di notevolissime variazioni della pressione arteriosa media. Questo non può essere vero sempre è comunque, perché se la pressione arteriosa cade oltre un certo valore è inevitabile che ci sia una caduta nella pressione di perfusione dei capillari glomerulari. Allo stesso modo, superati certi valori estremamente alti di pressione arteriosa media, aumenta la pressione di perfusione dei capillari glomerulari, con danno strutturale. Perché avviene questo? Forse lo sapete già dallo studio della circolazione. Il fatto che si abbia questo "smorzamento" in questo intervallo (*cioè il fatto che nell'intervallo 80-180 mmHg ad un aumento della pressione sistemica non si abbia aumento della pressione idrostatica glomerulare e quindi della velocità di filtrazione glomerulare, NdR)* è dovuto alle resistenze renali, che sono dipendenti dal grado di costrizione delle arteriole afferenti ed efferenti.

Il concetto chiave è che la funzionalità renale, esprimibile attraverso il concetto di velocità di filtrazione glomerulare, non deve variare o variare il meno possibile, a fronte di variazioni cospicue della pressione arteriosa media. Questo perché la funzionalità renale deve rispondere a necessità sue proprie. In realtà questa figura è molto schematica (quasi caricaturale), perché in realtà nell'intervallo tra 80-180 mmHg, la curva non è completamente piatta, c'è un lievissima pendenza, infatti si pone come presupposto di un fenomeno che si chiama natriuresi pressoria. Cioè se innalzo la pressione arteriosa transitoriamente con vari stimoli, questo comporterà un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e aumento dell'escrezione di urine.

REGOLAZIONE DELLA VELOCITÁ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE.

A livello renale, quando si entra nel merito di questi meccanismi regolatori che disaccoppiano, che smorzano la pressione di perfusione glomerulare dalla pressione arteriosa media, ci troviamo di fronte ad un'altra peculiarità. Si è abituati a pensare che, in un distretto corporeo, si modificano le resistenze e quest'ultime determinano, assieme al volume plasmatico circolante, la pressione arteriosa. Cioè uno immagina che quando si parla di resistenze in un distretto corporeo, sia dato dall'insieme delle arteriole *(dal grado di costrizione delle arteriole, credo..NdR).* A livello renale però c'è una caratteristica, che viene colta da questo schema.

Immaginiamo la condizione di base, qua si parla di un singolo nefrone. Abbiamo il letto capillare glomerulare, che qui è mostrato come un rigonfiamento per far capire che dal punto di vista delle resistenze non da un contributo decisivo. È una superficie ampia, ma non è decisiva nella determinazione delle resistenze. Vedete poi l'arteriola afferente e quella efferente, su entrambe queste arteriole può essere esercitata una regolazione sul tono della muscolatura, cioè si può determinare una vasocostrizione.

A seconda che una variazione del tono della muscolatura si applichi ad entrambe, oppure all'una o all'altra indipendentemente, i risultati sono molto diversi.

- Se si ha una costrizione dell'arteriola afferente,questo comporterà un aumento delle resistenze totali a livello renale, quindi questo fenomeno di vasocostrizione dell'arteriola afferente in termini di regolazione della pressione arteriosa sistemica significa un aumento delle resistenze e quindi un aumento pressorio. In aggiunta, questo comporta una riduzione, una caduta della pressione idrostatica capillare (PCG) e quindi della pressione netta di filtrazione (PFG), e di conseguenza una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG). Comporta anche una diminuzione del flusso ematico renale (FER). Quindi quest'azione comporta in sintonia una riduzione del flusso renale, da aumentata resistenza a livello renale, e un aumento della pressione sistemica, ma anche una caduta della pressione di filtrazione e quindi della velocità di filtrazione glomerulare.

- Se si ha costrizione sull'arteriola efferente, dal punto di vista del flusso ematico renale (FER, cioè quanto sangue passa al rene nell'unità di tempo), delle resistenze totali e della pressione arteriosa sistemica, si ha la stessa situazione precedente. Ma si hanno effetti opposti in termini di pressione di filtrazione (PFG) e velocità di filtrazione glomerulare (VFG), in questo caso si ha un aumento. Quindi se la resistenza aumentata è non a monte, ma a valle rispetto al letto capillare, l'effetto (in termini di PFG e VFG) che si ottiene è opposto.

- Se c'è un aumento del calibro dell'arteriola efferente, avrò un aumento del flusso ematico renale (FER) perchè le resistenze a monte e a valle si sommano nel determinare la resistenza totale renale, e siccome qui le resistenze a valle (a livello della arteriola efferente) si sono ridotte, si riducono

anche le resistenze totali renali. Però, siccome c'è una caduta di resistenze a valle del glomerulo, si ha una riduzione, nonostante il rene sia perfuso di più rispetto alla norma, della pressione di filtrazione (PFG) e quindi una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG).

- Se consideriamo una aumento di calibro relativo della arteriola afferente, dal punto vista del flusso ematico renale (FER) non c'è differenza rispetto al caso precedente (come non c'era prima nel caso delle costrizioni, a monte o a valle è la stessa cosa), ma dal punto di vista della pressione di filtrazione glomerulare (PFG) e della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) avviene l'opposto, in questo caso aumentano.

Di fatto quello che conta per lo più è il rapporto, il calibro relativo delle due arteriole afferenti ed efferenti.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 10/4/2013 (1)

LEZIONE DI FISIOLOGIA II E PSICOLOGIA

10/4/2013 (Prima Ora)

Professore: Leonardo Chelazzi

Sbobinatore: Elena Ischia

Revisore: Anna Venturini

Ricapitolando i concetti di base della lezione precedente sulla funzione renale,che saranno utili per la spiegazione di oggi:

Pressione di filtrazione

Velocità di filtrazione glomerulare = pressione di filtrazione x costante di filtrazione

La costante di filtrazione dipende dalla permeabilità della barriera e dalla superficie totale

Frazione di filtrazione = afflusso di plasma al rene nell'unità di tempo/velocità di filtrazione glomerulare

Si era introdotta la capacità a livello renale di operare un disaccoppiamento nella regolazione.

Se si dice che la velocità di filtrazione glomerulare e la frazione di filtrazione dipendono dalla pressione netta di filtrazione, in qualche misura quest'ultima potrebbe variare con la pressione arteriosa.

In parte effettivamente varia, ma lo fa in modo assai contenuto, perché il rene si trova ad essere “servo di due padroni”: da un lato è un territorio vascolare molto ampio rispetto all'intero organismo, quindi a questo livello si possono giocare meccanismi di controllo finalizzati al mantenimento omeostatico della pressione arteriosa, ma dall'altro la pressione di filtrazione è ciò da cui dipende in prima istanza la funzione renale, che deve obbedire al mantenimento omeostatico dei volumi corporei, delle concentraziomi saline, dell'osmolarità e così via...

Il grafico nella slide mostra in modo accentuato ma più o meno esatto che in un intervallo molto ampio di valori pressorio (da 80 a 180, variazioni che possono corrispondere a stati fisiologici o fisio-patologici), la velocità di filtrazione glomerulare viene mantenuta pressoché costante.

In generale, al variare della pressione arteriosa ci sono risposte in termini di aumento delle resistenze (meccanismo miogenico, ecc) che tendono ad abbattere, a smorzare il grado di perfusione di un organo. A livello renale questo meccanismo avviene in modo specializzato, grazie al fatto che qui si può attuare una **regolazione disgiunta delle resistenze:**

si può regolare la **resistenza totale**, che dipende dalla somma di tutte le resistenze in serie che si trovano a livello di arterie e arteriole renali, ma si può anche regolare la **resistenza dei sottocomponenti in modo disgiunto**, cioè si possono regolare solo alcune delle resistenze in serie in modo indipendente rispetto alle altre.

Nella diapositiva tutto si concentra su arteriola afferente ed efferente, che sono due siti di regolazione delle resistenze, ma si trovano l'una a monte e l'altra a valle rispetto al glomerulo, con effetti molto diversi.

Ad esempio si possono avere due modificazioni delle resistenze, cioè una vasocostrizione dell'arteriola afferente o efferente.

Esse producono la stessa conseguenza in termini di flusso ematico renale, perchè sono equivalenti da questo punto di vista;

dal punto di vista delle conseguenze sulla pressione di filtrazione glomerulare e quindi sulla velocità di filtrazione le due vasocostrizioni portano a effetti completamente opposti.

In un caso, quando viene costretta l'arteriola efferente, si ha una riduzione;

nell'altro si ha invece un aumento.

Tutto questo è di notevole importanza perchè ciò significa che si possono esplicare a livello renale **meccanismi di controllo generici o aspecifici** che portano ad un aumento delle resistenze (es. per un aumento cospicuo del tono di innervazione simpatica) ma anche **meccanismi di controllo locali** di regolazione, che saranno trattati qui di seguito.

Quando si parla di regolazione a livello renale, vi sono meccanismi intrinseci che interagiscono con meccanismi estrinseci o generali.

Una prima forma di controllo intrinseco della velocità di filtrazione, è il **meccanismo miogenico**.

Immaginando una condizione di incremento della pressione arteriosa per motivi fisiologici o fisiopatologici, ad essa conseguirebbe un aumento della pressione a livello dell'arteriola afferente e quindi anche a livello dei capillari glomerulari. Quindi aumenterebbe la pressione di filtrazione e di conseguenza anche la velocità di filtrazione glomerulare: la curva della velocità di filtrazione tenderebbe così ad essere una retta.

Tuttavia, poiché entra in gioco il meccanismo miogenico, l'aumento di pressione nell'arteriola afferente (e questo succede anche in altri distretti corporei) determina un aumento del tono e quindi di contrazione della muscolatura liscia dell'arteriola afferente, da cui dipende una sua costrizione e quindi un aumento della sua resistenza, con conseguente ridotta pressione a livello del glomerulo.

Si ha perciò un contenimento dell'effetto che l'aumento della pressione arteriosa avrebbe altrimenti sulla pressione glomerulare: se, in assenza di questo meccanismo, ad un aumento della pressione arteriosa conseguirebbe un aumento della velocità di filtrazione, questo meccanismo miogenico fa sì che, entro certi limiti, l'aumento della filtrazione glomerulare non ci sia.

Parlando di meccanismi di autoregolazione, oltre al meccanismo miogenico ce ne è uno altamente specifico: il **feedback tubulo glomerulare**.

Esso dipende dal fatto che a livello dell'apparato iuxtaglomerulare si chiude il cerchio fra meccanismi di filtrazione, velocità di filtrazione glomerulare, e cosa si trova nel lume tubulare, cioè cosa fluisce lungo il nefrone.

A grandi linee si conosce come questo meccanismo si attua, anche se ancora in discussione sono le molecole che vi prendono parte.

Se c'è un aumento della pressione arteriosa è vero che vi dovrebbe conseguire un aumento pressorio dell'arteriola afferente e quindi anche un aumento della pressione di filtrazione e della velocità di filtrazione glomerulare. A tutto questo è già stato posto un contenimento tramite il meccanismo miogenico, che però non è un contenimento completo, ma è parziale, cioè è uno smorzamento. Quanto è descritto ora è un supplemento di regolazione rispetto al precedente.

Se c'è un aumento di velocità di filtrazione glomerulare vuol dire che aumenta la quantità di ultrafiltrato che si presenta al nefrone nelle sue diverse componenti.

Questo in parte è compensato da un meccanismo di regolazione che aumenta il riassorbimento di liquido, di acqua e di soluti già nelle prime porzioni del nefrone, cioè a livello del tubulo contorto prossimale. L'aumento di riassorbimento a livello del tubulo contorto prossimale a fronte di una aumento della velocità di filtrazione glomerulare, va sotto il nome di regolazione glomerulotubulare.

C'è più ultrafiltrato ma a questo si risponde con un aumentato riassorbimento. Nonostante ciò, poiché questo meccanismo non agisce in modo completo, si ha che una maggior quantità di ultrafiltrato, che nel frattempo sta andando incontro a tutta una serie di modificazioni, fluisce a livello di macula densa.

È qui che si concentra la discussione: cos'è che conta?

Ipotesi:

- Il flusso di liquido
- la concentrazione di soluti in particolare di cloruro di sodio
- la quantità di soluti che fluiscono nell'unità di tempo.

Probabilmente è la quantità di NaCl che passa dalla macula densa nell'unità di tempo. Il NaCl viene captato da queste cellule epiteliali specializzate in misura proporzionale alla quantità che fluisce dando inizio a una cascata di eventi che porta alla secrezione da parte delle cellule della macula densa di determinate molecole (oggi l'attanzione si concentra su ATP e adenosina).

Queste molecole partecipano alla regolazione disgiunta che avviene a livello renale, poiché regolano uno dei componenti di resistenza renale, cioè l'arteriola afferente;

la liberazione di queste sostanze comporta una costrizione dell'arteriola afferente, con una maggior caduta di pressione e una pressione riportata alla norma o comunque abbassata, ridotta, a livello del glomerulo.

Qui si attua perciò un meccanismo di feeedback negativo: una maggior quantità di soluti, in particolare di NaCl, che fluisce a livello di macula densa tende a ridurre la velocità di filtrazione glomerulare.

Questo un meccanismo si aggiunge da un lato al meccanismo miogenico di costrizione (aumentato tono) dell'arteriola afferente laddove vi sia un innalzamento della pressione arteriosa, dall’altro al meccanismo di regolazione glomerulotubulare che tende a riassorbire in modo potenziato liquido e soluti se c'è un aumento di velocità di filtrazione glomerulare.

Le cellule della macula densa captano cloruro di sodio attraverso un simporto e tanto più NaCl viene immesso nella cellula, tanto più essa tende a gonfiarsi per osmosi, tanto più sono liberate ATP e adenosina. Queste molecole vanno a legarsi ai recettori purinergici A1 e P2X e questo legame determina una vasocostrizione conseguente ad un aumentato ingresso di calcio.

Agendo sulle cellule muscolari lisce della parete delle arteriole afferenti però si ottengono altri due effetti:

1) le cellule del mesangio contribuiscono con una risposta simil-contrattile con effetto non tanto di aumentare le resistenze a livello del letto capillare, quanto di ridurre la superficie complessiva di filtrazione;

questo non si sa come esattamente venga trasmesso, se per via chimica, attraverso questi

stessi neurotrasmettitori che agiscono sulle cellule del mesangio, o se tramite sinapsi

elettriche.

2) riduzione del rilascio di renina da parte delle cellule reninosecernenti che si trovano nelle immediate vicinanze.

La renina esplica funzioni sia sistemiche, a livello della pressione arteriosa, ma anche locali, dove esercita un effetto vasocostrittivo.

NB: il meccanismo avviene anche in senso opposto qualora vi sia una riduzione della pressione di perfusione del glomerulo con abbassamento della velocità di filtrazione glomerulare e quindi un ridotto apporto di cloruro di sodio NaCl a livello della macula densa. In questo caso la risposta è di segno opposto, cioè si ha una vasodilatazione dell'arteriola afferente.

Questo meccanismo si attua quando vi è una forte vasocostrizione generalizzata che riduce le resistenze renali in modo tale da comportare l'ipoperfusione del glomerulo. Ciò avviene quando il rene è sottoposto a un forte aumento del tono dell'innervazione simpatica, che agisce sia sull'arteriola afferente che su quella efferente, causando una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare.

Ad esempio: una forte ipotensione;

una delle risposte è un aumento del tono simpatico che però porta a una vasocostrizione anche a livello renale che metterebbe a repentaglio due cose:

- sia il tessuto renale (sottoposto ad un regime di scarsa ossigenazione, soprattutto la midollare a rischio di sofferenza ischemica/ipossica perchè è un tessuto ipoperfuso)

- sia la velocità di filtrazione glomerulare, fondamento perchè il rene svolga la sua funzione.

Ciò però è compensato dal meccanismo tubulo-glomerulare:

una riduzione di flusso di NaCl a livello della macula densa determina un effetto di segno opposto ossia una dilatazione dell'arteriola afferente

In tal caso non solo non c'è liberazione di ATP e adenosina (ovvio: si liberano solo quando c'è un aumentato flusso di NaCl a livello dell'epitelio specializzato della macula densa), ma si liberano altre sostanze, riguardo le quali c'è un altro dibattito.

Sembra che i due attori principali nel produrre una vasodilatazione specifica selettiva sull'arteriola afferente siano:

- le prostaglandine rilasciate dalle cellule della macula densa;

- l'ossido nitrico NO.

Nella diapositiva vi è elencata una serie di molecole capaci di agire sulle resistenze renali.

- L'attività simpatica renale, ma anche l'adrenalina circolante, determina costrizione di entrambe le arteriole, ma forse soprattutto dell'arteriola afferente.

- L'angiotensina II provoca costrrizione dell'arteriola sia afferente che efferente.

- Le prostaglandine causano vasodilatazione, ma non è ben chiaro se in modo bilanciato o sbilanciato tra arteriola afferente ed efferente.

- L'ossido nitrico NO ha azione vasodiloatatoria, come anche in altri distretti corporei.

- La bradichinina ha un'intensa azione vasodilatatoria.

- L'adenosina determina vasocostrizione.

- I peptidi natriuretici, rilasciati ad es. a livello cardiaco, dilatano l'arteriola afferente e costringono l'arteriola efferente.

Insomma, ci sono segnali nervosi e ormonali che agiscono sulle resistenze renali alcuni in modo prevalentemente aspecifico cioè su tutte le resistenze renali, altri prevalentemente solo su un distretto arteriolare.

Se una molecola o un insieme di molecole hanno come effetto prevalente una dilatazione sull'arteriola afferente e viceversa costringono o lasciano invariata l'arteriola efferente, producono un aumento della velocità di filtrazione glomerulare.

Vi è poi un terzo meccanismo di regolazione locale.

In una situazione fisiologica/fisiopatologica, come per es. quella di un'emorragia o intensa e profusa sudorazione, si ha una riduzione del volume ematico e quindi una riduzione di pressione venosa. Ciò comporta da un lato un ridotto ritorno venoso al cuore, rilevato dai barocettori venosi, recettori di bassa pressione, dall'altro una riduzione della gittata cardiaca, e quindi della pressione arteriosa a sua volta rilevata dai barocettori arteriosi.

Entrambi questi effetti si traducono in un aumento dell'attività simpatica.

Infatti una riduzione della pressione arteriosa può comportare la diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, perchè si riduce la pressione di filtrazione con conseguente ridotta produzione di ultra filtrato, e quindi conservazione di liquidi e soluti che tendono a ripristinare il volume ematico circolante. Questo è potenziato da un aumento dell'attività simpatica che ulteriormente tende ad abbassare la velocità di filtrazione glomerulare aumentando il tono delle arteriole afferenti ed efferenti.

Vi sono però anche i meccanismi di autoregolazione locale: nello schema sembra che il rene obbedisca soltanto a necessità generali dell'intero organismo per ripristinare il volume della pressione arteriosa. Non facendo i conti con i meccanismi di autoregolazione locale si avrebbe un'ipoperfusione del parenchima renale con possibili danni e un danneggiamento della funzione renale.

Si tratta di combinare questo meccanismo regolatorio con un meccanismo locale di autoregolazione che preservi in particolare un'adeguata velocità di filtrazione glomerulare.

Cioè va bene che complessivamente aumentino le resistenze a livello renale ma ,in termini relativi, riduciamo un po' a livello di arteriola afferente più che di arteriola efferente così che la velocità di filtrazione glomerulare non venga abbattuta eccessivamente.

Finora si è visto come si attua il primo processo che deve portare all'escrezione urinaria e alla produzione di urina di composizione adeguata per soddisfare tutti i bisogni e le necessità di regolazione affidate al rene. Il secondo processo che sarà illustraro ora è quello del **riassorbimento**.

È un riassorbimento di entità esorbitante: **nell'arco delle 24 ore** la quantità totale di **ultrafiltrato** ammonta circa a **180 litri**. Moltiplicando la velocità di filtrazione glomerulare che si descrive in volume al minuto per i minuti nell'arco di una giornata si ottiene 180 l, che sono 60 volte il volume plasmatico (circa 3 litri).

In condizioni normali il **volume escreto di urine** nell'arco delle 24 ore è in torno a **1,5 litri**.

Questo implica che quasi il 100% del volume di ultrafiltrato viene riassorbito nell'arco della giornata.

In realtà la percentuale di riassorbimento (99% e più) non è fissa perchè varia a seconda della necessità di eliminare liquido in eccesso o di conservarne, per il mantenimento omeostatico dei

volumi circolanti. Si può così eliminare urine diluite o concentrate rispetto alla condizione isosmotica ovvero rispetto al plasma.

Le urine diluite sono urine con una pressione osmotica più bassa del plasma; le urine concentrate invece sono caratterizzate da una pressione osmotica più alta del plasma.

Ma non viene riassorbita solo una gran quantità di solvente: vengono anche riassorbiti la stragrande maggiornaza dei soluti che sono disciolti in quei 180 l di ultrafiltrato nell'arco delle 24 ore.

Es: il **glucosio**. È una molecola liberamente filtrabile, cioè la concentrazione presente nel plasma è identica a quella dell'ultrafiltrato: moltiplicando la concentrazione per il volume di 180 l si trova la quantità di glucosio filtrato nelle 24 ore. Questo quantitativo filtrato va anche sotto il nome di **carico filtrato** (di una sostanza; in genere non si descrive per le 24 ore ma al minuto, ma il concetto è lo stesso).

In un individuo normoglicemico senza alterazioni nei meccanismi di trasporto del glucosio, tutto il glucosio viene riassorbito.

Anche i peptidi e gli ormoni in genere sono riassorbiti al cento per cento.

Anche nel caso del sodio il riassorbimento è quasi totale, ovvero a partire da un carico filtrato di 25,2 moli al giorno, 25,05 moli al giorno vengono riassorbiti, quasi l'intero quantittativo.

In un individuo in condizioni di equilibrio acido-base, cioè con pH normale, una grande quantità di bicarbonato è riassorbita. Calcio e potassio hanno anch'essi valori molto alti di riassorbimento.

L'unico valore sensibilmente più basso è quello dell'**urea**, dove il riassorbimento ammonta a circa la metà.

COME AVVIENE IL RIASSORBIMENTO?

Il liquido che è contenuto all'interno del lume tubulare lungo tutto il nefrone, seppure in modo variabile a seconda della porzione, viene riassorbito.

Ciò implica il passaggio di sostanze attraverso l'epitelio, la lamina basale, un sottilissimo interstizio per arrivare all'interno dei capillari peritubulari ed entrare in circolo.

NB: Questo è un **riassorbimento selettivo**: ciascun segmento del nefrone ha proprietà caratteristiche tali per cui qualcosa può essere riassorbito e qualcosa no.

Inoltre il riassorbimento avviene grazie a due meccanismi generali:

- o per **via transcellulare**, quando solvente e soluti attraversano le cellule dell'epitelio e quindi passano due volte,a livello di membrana apicale e a livello di membrana basolaterale;

- o per **via paracellulare**, quando le sostanze passano negli spazi seppur strettissimi fra cellule contigue. In realtà questa via in alcuni distretti del nefrone è più facile che in altri, dipende da quanto sono serrati i contatti fra cellule vicine.

In alcune porzioni del nefrone avvengono anche processi di secrezione. In termini generali però il riassorbimento è di gran lunga preponderante rispetto ai fenomeni secretori, i quali riguardano ben poche molecole.

Lasciando un momento da parte la via paracellulare, concentriamoci sulla via transcellulare.

VIA TRANSCELLULARE

Viene qui dispiegata tutta una serie di meccanismi generali di trasporto attraverso la membrana citoplasmatica, .

La diffusione semplice riguarda molecole che direttamente attraversano la membrana passando dal lume tubulare fino al capillare.

Per gli ioni si ha un passaggio attraverso proteine canale, trasporto che dipende dal gradiente elettrochimico per quel determinato ione.

Per alcune piccole molecole poi si attuano meccanismi di endocitosi: es. immunoglobuline.

Vi sono infine i meccanismi di trasporto attraverso proteine trasportatrici, che possono essere meccanismi di:

- uniporto -> una proteina transmembrana facilita il passaggio di una molecola tramite diffusione facilitata (es. trasporto di glucosio attraverso la membrana basolaterale)

- simporto -> due o più soluti che si muovono nella medesima direzione dove uno fornisce l'energia per il trasporto degli altri grazie al suo gradiente elettrochimico favorevole

- antiporto -> scambio di una sostanza che si muove in una direzione con una che si muove in senso opposto (es. scambio sodio-protoni [Na^+ - H^+] che si realizza a livello della superficie apicale dell'epitelio)

- trasporto attivo che richiede energia -> il principale è la pompa sodio-potassio, da cui dipende in larga parte il gigantesco riassorbimento di ultrafiltrato a livello renale.

Questo passaggio di molecole dipende dalla specifica sostanza ma segue un principio generale: in qualunque distretto del nefrone, es. il tubulo contorto prossimale, dove avviene dal punto di vista quantitativo la gran parte (65-70%) del riassorbimento, il riassorbimento avviene in diversi stadi.

I stadio: meccanismo di trasporto attivo che dipende dal funzionamento della pompa sodio-potassio a livello della membrana basolaterale; sposta 3 ioni sodio verso l'esterno (l'interstizio) e 2 ioni potassio verso l'interno della cellula.

Questo determina un gradiente elettrochimico per il sodio fra l'interno della cellula, che è progressivamente depauperato di sodio, e il lume tubulare in cui il sodio è inizialmente alla stessa concentrazione plasmatica.

Ne consegue che il sodio, grazie al gradiente elettrochimico generato dalla pompa, tende ad entrare dal lume del tubulo all'interno della cellula. Si procura così energia per una serie di simporti ed antiporti che si attuano a livello della membrana apicale della cellula (es. simporto sodio-glucosio).

A loro volta tutti questi meccanismi di trasporto in qualche modo tutti dipendenti dall'azione della pompa sodio-potassio, fanno sì che i soluti si spostino dal lume verso l'interno della cellula e conseguentemente dall'interno della cellula verso l'interstizio.

Questo impoverimento di soluti fa sì che si crei un gradiente osmotico fra il lume tubulare e l'intenro della cellula, che richiama acqua dal lume verso l'interno della cellula.

Ma non è finita qui. L'ultimo meccanismo trattato (riassorbimento del solvente) tende a riportare l'equilibrio osmotico, ma alcune molecole, che non sono state finora trasportate da simporti o antiporti, restano in concentrazione più elevata a livello del lume tubulare e se ne crea un accumulo a questo livello. Si genera un gradiente elettrochimico anche per il passaggio di queste molecole dal lume verso la cellula e poi verso l'interstizio.

Questo è pressapoco il principio generale di come avviene il riassorbimento, ma soprattutto è la descrizione della modalità del riassorbimento massivo di solvente e soluti a livello del tubulo contorto prossimale.

Una volta che si è fatta passare una gran quantità di solvente e soluti dal lume all'interstizio, bisogna anche che questo enorme quantitativo faccia ritorno al circolo, cioè finisca dentro ai capillari peritubulari.

Anche qui sono in gioco forze di Starling.

Due forze favoriscono il passaggio di liquido e soluti dall'interstizio ai capillari: sono la pressione idrostatica nell'interstizio e la pressione oncotica nei capillari.

Due forze invece si oppongono: la pressione idrostatica nei capillari e la pressione oncotica interstiziale.

La cosa interessante qui riguarda le due pressioni oncotiche: la pressione oncotica dell'interstizio è tenuta bassa dal fatto che l'ultrafiltrato massivamente riassorbito è privo di proteine, viceversa a livello dei capillari peritubulari, che sono la seconda rete capillare rispetto alla prima che è quella glomerulare, la pressione oncotica è estremamente alta, perché nei capillari si trova ciò che non è stato filtrtato, cioè un plasma arricchito di proteine.

Questo è decisivo per il massivo ed efficiente riassorbimento a livello dei capillari peritubulari dell'enorme quantità di ultrafiltrato.

Concentrandoci sul tubulo contorto prossimale, si è definita la catena di eventi che porta al copioso riassorbimento di solvente e soluti e si è detto che il primum movens è la pompa sodio-potassio.

Attenzione però perchè tutti i meccanismi di trasporto e in particolare quelli di trasporto facilitato, non sono di capacità illimitata, sia perchè non sono un numero infinito le proteine, sia perchè vanno incontro a saturazione a causa della loro cinetica limitata.

C'è perciò un limite alla velocità con cui una determinata molecola può essere trasportata dal lume tubulare verso l'interstizio.

Il carico filtrato di una determinata sostanza, come si è detto, è il quantitativo che si trova nell'ultrafiltrato di quella data sostanza nell'unità di tempo. Questo carico filtrato mette alla prova i meccanismi di trasporto e a seconda della sua entità può saturarli oppure no.

Entra così in gioco il concetto di **trasporto massimo**, ovvero quel limite invalicabile oltre il quale il riassorbimento di quella data molecola non può avvenire;

quindi se c'è un ulteriore aumento del carico filtrato di quella molecola, il meccanismo di trasporto non può compensarlo e quindi quella molecola sarà escreta.

Si deve tenere conto che i meccanismi di trasporto di numerose molecole si trovano solo in alcuni distretti del nefrone ad es. nel caso del glucosio o lo si riassorbe nel tubulo contorto prossimale o ce lo si ritrova nelle urine.

Il carico filtrato di una sostanza si calcola facilmente: basta sapere la velocità di filtrazione glomerulare di un individuo e la concentrazione plasmatica di quella sostanza.

Ovviamente la formula vale nel caso di una molecola liberamente filtrabile, altrimenti devo sapere in che grado è filtrabile.

125ml/min è la velocità di filtrazione glomerulare standard, fisiologica.

Moltiplicandola per a concentrazione standard del glucosio, ottengo il carico filtrato.

Questo carico filtrato in un individuo normale non satura i meccanismi di trasporto, c'è un ampio margine di tolleranza.

Cosa succede al variare della concentrazione ematica di glucosio in un rene che funziona normalmente?

Dalla filtrazione del glucosio dipende il carico filtrato. Ma è la concentrazione ematica di glucosio a determinare quanto glucosio viene filtrato nell'unità di tempo e a quanto ammonta il carico filtrato. C'è una relazione lineare perchè il glucosio fluisce liberamente attraverso la barriera di filtrazione: aumenta la concentrazione plasmatica di glucosio, aumenta il quantitativo di glucosio che ritrovo nell'ultrafiltrato nell'unità di tempo. NB: Questo meccanismo NON si satura.

Ma via via che cresce il carico filtrato, fino a un certo valore non trovo tracce di glucosio nelle urine, cioè è zero il valore di glucosio escreto nell'unità di tempo.

Ci si aspetterebbe che il glucosio escreto rimanesse zero finché non si raggiunga e superi il valore di trasporto massimo (intorno ai 350mg di glucosio al minuto), ma le cose non stanno proprio così.

Il concetto di trasporto massimo è un concetto di natura probabilistica: posto che siano disponibili un certo numero di molecole e proteine trasportatrici con una certa cinetica, non si ha la certezza dal punto di vista probabilistico di saturare a pieno il meccanismo di trasporto prima di trovare una molecola di glucosio nelle urine. Già prima comincia ad emergere una parziale inadeguatezza del meccanismo di trasporto, per cui tracce di glucosio nelle urine cominciano a comparire già ad una concentrazione plasmatica di glucosio intorno ai 200mg/dl.

Il concetto di trasporto massimo è ideale e avvicinandosi a quel valore i meccanismi di trasporto cominciano a mostrare i primi segni di deficit.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 10/4/2013 (2)

LEZIONE DI FISIOLOGIA II E PSICOLOGIA

10/04/2013 (seconda ora)

Docente:Leonardo Chelazzi

Sbobinatore:Annalisa Franchini

FILTRAZIONE RENALE(seconda parte)

NOTA: nel testo potreste trovare la sostituzione delle due locuzioni seguenti, ripetute un innumerevole numero di volte, con la corrispondente sigla

VFG velocità di filtrazione glomerulare

UDT unità di tempo, di solito quando il prof lo dice intende 1 minuto (ma può essere considerata un'ora o anche 24h)

In corsivo le mie note.

All'interno del tubulo prossimale ha luogo il riassorbimento di una parte preponderante di acqua e di soluti.

Si tratta di riassorbimento massivo e necessita di pompe Na/K funzionanti e della presenza delle forze di Starling che permettano un passaggio efficiente, rapido, tra l'interstizio e il capillare.

Abbiamo visto qual è il ruolo importante dell'elevata pressione oncotica all'interno del capillare

ed è stato detto anche detto prima che l'entità di questo riassorbimento segue l'entità della filtrazione, parlando del meccanismo di regolazione glomerulo-tubulare.

Come mai questo avviene? Perché se c'è una maggior quantità di filtrazione ne consegue un più efficiente riassorbimento?

In particolar modo a livello del tubulo prossimale, proprio perché varia la pressione oncotica all'interno dei capillari.

Il riassorbimento che avviene all'interno del tubulo prossimale va sotto il nome di **riassorbimento isoosmotico**; questo non deve trarre in inganno perché io prima ho detto che una delle forze in gioco nel realizzarsi del riassorbimento all'interno del tubulo prossimale è il gradiente osmotico: non confondiamo le due cose, prima vi ho parlato di quali sono le forze in gioco, ma dovete immaginare che queste forze sono in gioco simultaneamente. L'esito finale è che il riassorbimento all'interno del tubulo prossimale è di tipo isoosmotico.

Definirlo come isoosmotico significa che non si attua un processo, di fondamentale importanza per la funzione del rene, ovvero la separazione dei solventi dai soluti (processo che invece si attua nelle porzioni successive del nefrone).

La separazione del solvente dai soluti sembra esserci nel momento in cui io vi descrivo passo passo, dinamicamente, istanti di come si realizza il trasporto, ma nel suo complesso il riassorbimento è isoosmotico.

Dove invece c'è separazione solvente/soluti c'è proprio una porzione in cui viene riassorbito o solo soluto o solo solvente.

All'assorbimento isoosmotico e massivo del tubulo prossimale corrisponde un epitelio tubulare con apposite caratteristiche:

- **orletto a spazzola** che estende la superficie della membrana apicale, perché possa avvenire tutto quel passaggio di solvente e di soluti che abbiamo già detto
- le **giunzion**i tra cellule vicine sono relativamente **lasse**, rendendo così più facile anche la via paracellulare di riassorbimento
- sono **cellule ricche di mitocondri** a causa della necessità di movimentare un'enorme quantità di ultrafiltrato utilizzando come motore la pompa ATPasi dipendente

Nel tubulo distale l'epitelio è estremamente serrato perché si tratta di una porzione praticamente impermeabile all'acqua e anche a molti altri soluti e quindi l'epitelio forma una superficie altamente impermeabile. Inoltre la superficie apicale non è così arricchita di microvilli e anche il patrimonio di mitocondri è ridotto.

Si tratta tuttavia di una semplificazione in due sole porzioni, in realtà se si esamina il tubulo si nota che ogni porzione del nefrone ha le sue peculiarità: ad esempio nella macula densa vi sono cellule specializzate in una porzione al confine tra la porzione spessa, ascendente, dell'ansa di Henle e il tubulo contorto distale.

Questa è una tabella che dà qualche idea interessante, anche se semplifica enormemente:

Illustra quali siano i riassorbimenti prevalenti nelle diverse porzioni del nefrone.

Il **TUBULO PROSSIMALE** riassorbe acqua in regime isoosmotico e gran parte dei soluti, per semplificare si può dire che tutte le sostanze nobili presenti nel plasma, immunoglobuline, ormoni, amminoacidi, vitamine e glucosio sono tutti riassorbiti con grande efficienza; sono inoltre riassorbiti un gran numero di ioni (sodio, cloro, potassio, calcio,
bicarbonato).

Si può dire che l'unica cosa secreta a questo livello siano ioni idrogeno.

Sarebbero anche da considerare eventuali altre sostanza, es farmaci, introdotte dall'esterno che pure possono essere secrete a questo livello.

Il **TRONCO DISCENDENTE** dell'ansa di Henle è **permeabile** all'acqua, che quindi viene in parte riassorbita, passando dal lume all'interstizio, ma solo all'acqua, non agli altri soluti. In questa porzione del nefrone avviene la separazione solvente/soluti.

Esattamente l'opposto, anzi in modo ancora più estremo, soprattutto nel **TRATTO ASCENDENTE** dell'ansa di Henle, soprattutto nella porzione spessa: si ha riassorbimento di soluti, soprattutto NaCl e K e anche Ca e Mg mentre non si ha assolutamente riassorbimento di acqua.

Anche qui c'è separazione soluti/solvente.

A livello del **TUBULO DISTALE** (consideriamo insieme tubulo distale e dotto collettore), (è già avvenuto il riassorbimento massivo di tutte le sostanze nutritizie, molecole nobili del plasma, acqua e ioni) il **riassorbimento** sia di acqua che di soluti diventa **controllato**, cioè soggetto a fattori di regolazione, aldosterone (sodio e potassio) vasopressina e adh (acqua, ottenendo urina più o meno concentrata)

DOMANDA/RISPOSTA

perché a questo livello avviene anche la regolazione renale dell'equilibrio acido-base. Ovvero, a seconda che l'organismo si trovi nella necessità di preservare massivamente bicarbonato o viceversa protoni, avviene l'una o l'altra cosa; normalmente, in un individuo sano e normale soggetto a una dieta standard, fondamentalmente si produce ex novo bicarbonato e si estrudono protoni.

CLEARANCE

in questo schema (glomerulo, capsula bowman, capillare peritubulare dove avvengono secrezione e riassorbimento, nefrone)

FILTRAZIONE immaginiamo di avere una data sostanza, liberamente filtrabile, presente nel plasma alla concentrazione 0,08mmol/ml, nel rene di un individuo in cui la vfg ammonti a 150 ml/min (in realtà è un po' altina ca 120/125, varia a seconda del peso corporeo, maschi, femmine, 150 ci può stare); il carico filtrato di quell'ipotetico soluto nell'udt ammonta a 12mmol/min (0,08mmol/ml x 150 ml).

Questo carico filtrato può arricchirsi di una ipotetica quota di SECREZIONE a livello del tubulo, 3mmol più le 12mmol precedenti arriviamo a 15mmol di soluto, diciamo tuttora in 150 ml acqua, anche se via via quest'acqua va incontro a riassorbimento fino ad arrivare a un volume escreto di acqua nell'udt di 5ml.

Il carico filtrato più quello secreto possono andare incontro a parziale RIASSORBIMENTO, es 6mmol.

Quindi una sostanza che viene sia secreta, che riassorbita e il secondo meccanismo prevale sul primo tant'è si può dire che al netto, questa sostanza liberamente filtrata è in parte riassorbita.

Quindi alla fine troviamo 9mmol di soluto in quel volume di urina 5ml nell'udt.

La VELOCITÀ DI ESCREZIONE di una sostanza è la concentrazione di quella sostanza nell'urina nell'udt, ovvero la quantità per il volume di urina prodotta nell'udt.

In un minuto si producono 5ml di urina che contengono 9mmol di un dato soluto.

CLEARANCE è un concetto chiave per riflettere sulla funzione del rene.

Si tratta di un **volume nell'udt**. Si intende sempre la "clearance renale riferita a una determinata sostanza". Corrisponde al **volume virtuale di plasma che il rene riesce a liberare da quella data sostanza nell'udt**.

È uguale alla concentrazione di quella sostanza nell'urina, moltiplicata per il volume di urina (quindi parliamo di quantitativo escreto nell'udt) diviso per la concentrazione plasmatica di quella sostanza.

La stima della clearance per una data sostanza può avere un duplice significato:

- se conosco il trattamento che subisce nel rene una data sostanza (filtrazione, secrezione, assorbimento), allora la clearance di quella sostanza è una misura della **efficienza renale**, per essere più precisi è una misura diretta della vfg (stima); la vfg, con buona approssimazione, dipende dalla superficie totale della barriera di filtrazione cioè dal numero di nefroni funzionanti.
- misurare la clearance di una qualunque sostanza significa, assumendo che l'individuo abbia una funzionalità renale normale, ottenere indicazioni relative al trattamento di quella sostanza da parte del rene

ESEMPI:

INULINA

è un polisaccaride non tossico, può essere introdotto per infusione endovenosa [*si fa un'infusione continua e controllata allo scopo di mantenere costante la concentrazione plasmatica*] e si sa che viene solo liberamente filtrata, non va incontro né a riassorbimento né a secrezione (non esistono i meccanismi di trasporto).

Prendiamo una concentrazione plasmatica (opportunamente indotta con infusione) di 4mmol/l.

Supponiamo che nell'udt il carico filtrato sia 0,5mmol con una vfg pari a 125 ml/min.

Il carico filtrato non va incontro a successive modificazioni, quindi quanto è stato filtrato, tanto lo ritrovo nelle urine.

Accade invece che di quei 125 ml di acqua, la stragrande maggioranza venga riassorbita.

quindi io mi ritrovo in questa ipotetica condizione 0,5mmol di inulina in 2ml di urina prodotta escreta nell'udt.

Facendo il calcolo *[vedi diapositiva]* trovo che la clearance corrisponde alla vfg, ovvero il volume di plasma che è stato interamente ripulito dall'inulina nell'udt.

Corrisponde perché l'inulina è liberamente filtrabile e non va incontro né a riassorbimento né a secrezione.

Quindi tutto il quantitativo che trovo nelle urine dipende dalla filtrazione e quindi so quanta filtrazione è avvenuta nell'udt.

Non so quanto spesso venga fatta clinicamente questo esame; è ritenuto un **metodo perfetto per il calcolo della vfg** e per inferenza del grado di funzionamento renale, della proporzione di parenchima funzionante. Credo spesso non si faccia ma che si facciano altri esami, tac, risonanze, clearance della creatinina, che siccome è già presente nell'organismo (deriva dal metabolismo del muscolo, non è necessario introdurre.

CREATININA

Ho bisogno della concentrazione della **creatinina plasmatica**, di misurare la **creatinina nell'urina** e del **volume dell'urina**.

La creatinina viene liberamente filtrata, purtroppo però viene anche modestamente secreta; una stima di clearance della creatinina sovrastima la vfg, basta saperlo.

Il fatto che la concentrazione della creatinina non è costante può essere fonte d'errore, ma basta misurarla invece che basarsi sul valore standard.

Per semplificare ancora di più posso misurare direttamente la creatininemia che già dà un indizio della vfg; La relazione fra vfg e creatininemia segue una funzione ben definita [*vedi grafico*]: il prodotto tra queste due variabili è una costante, in altre parole, anche solo misurando la creatininemia, posso derivare, grazie a questa funzione, qual è la vfg.

La **creatininemia normale** è ca 1mg/dl che infatti corrisponde a una vfg di ca 120ml/min.

Riduzioni della vfg si accompagnano a progressivi aumenti della creatininemia: una riduzione di vfg a 60ml/min (dimezzata) per dimezzamento del parenchima funzionale renale dà creatininemia di 2 mg/dl.

Questo può portare a un certo grado di confusione; se la funzione renale si riduce, evidentemente la creatinina tende ad accumularsi, quindi una creatininemia di 2-3-4 mg/dl mi dice che in quell'individuo è in atto un accumulo di creatinina in conseguenza di un deficit della funzione renale.

SÌ E NO: per un certo verso è giusto, per un altro verso è completamente fuorviante

SÌ è vero che se si ha una riduzione del parenchima funzionante, tale per cui la vfg complessiva passa da 120 a 60, transitoriamente, nel momento in cui questo di verifica, c'è un ACCRESCIMENTO del tasso ematico di creatinina (bilancio positivo: è più quella prodotta dall'organismo che quella escreta)

NO la situazione descritta da questa funzione va intesa con una situazione statica, non in divenire cioè è una situazione di equilibrio. Io posso avere un individuo con vfg a 60 e nel quale troverò una creatininemia di 2mg/dl ma questo non corrisponde per forza a una condizione di accumulo in corso di creatinina perché è proprio il fatto che vi sia un'aumentata concentrazione plasmatica di creatinina (doppia) che mi permette di avere lo stesso quantitativo escreto di creatinina nell'udt (se

ripenso alla formula della clearance risulta chiaro). Riassumendo, a causa del dimezzamento della vfg è raddoppiata la concentrazione plasmatica è doppia, ma il carico filtrato rimane uguale a prima.

Paradossalmente si può dire che a fronte di una riduzione di vfg, l'aumento di creatininemia, mi permette di riportare il sistema in equilibrio tra creatinina prodotta e creatinina escreta con le urine.

DOMANDA/RISPOSTA

Se in un individuo trovo anche un lieve aumento della creatininemia chiedo se ha fatto attività fisica, in questo caso l'aumento non ha nulla a che vedere con la funzione renale.

La misura secca della creatininemia è ambigua perché può dipendere da un aumento fisiologico o da variazione della funzione renale o anche da variazioni fisiologiche da un individuo all’altro.

DOMANDA/RISPOSTA

Se la creatininemia aumenta fisiologicamente (es lavoro muscolare) e la vfg è normale, allora aumenta l'escrezione, cosa che invece non è vera se l'aumento di creatininemia è conseguente a una diminuzione di funzionalità renale.

Se la funzione renale è normale, l'aumento della creatininemia dovuta es ad attività fisica, l'aumento di escrezione è immediata.

Qui ovviamente si parla solo di principi generali, poi cosa faccia effettivamente il nefrologo ve lo deve dir lui.

Se un individuo di corporatura normale, che non fa sport particolari, presenta una creatininemia alta, con buona probabilità avrà una patologia renale

DOMANDA/RISPOSTA

In caso di patologia renale presente ma creatininemia normale, l'unica spiegazione possibile è una produzione ridotta di creatinina (massa muscolare ridotta, scarsa attività fisica, ecc)

Finora il ragionamento era: calcolo la clearance di determinate sostanze per avere un indice della funzionalità renale, ma la clearance la misurate di tutto, anche dell'acqua, e trovo un valore che mi dice, se assumo che il rene funzioni bene, che trattamento subisce, a livello renale, quella sostanza.

GLUCOSIO

Individuo normale, normoglicemico, funzione renale normale, **glicemia normale 1mg/ml**, glucosio liberamente filtrato.

In 125ml di ultrafiltrato nell'udt trovo quindi 125mg di glucosio.

Non c'è secrezione ma tutto il glucosio viene riassorbito quindi trovo un'**escrezione renale** di glucosio pari a **0**.

La clearance renale di una sostanza che non viene affatto escreta con le urine è pari a 0, vuol dire che un volume di plasma pari a 0 è stato liberato di quella sostanza nell'udt.

Tutti i valori di clearance compresi fra 125 e 0 stanno a indicare che per quella sostanza hanno prevalso al netto i meccanismi di riassorbimento rispetto ai meccanismi di secrezione.

Tutti i valori compresi tra 125 e ? [*il prof dice proprio punto di domanda per poi riferire più tardi questo valore*] stanno a indicare che per quella sostanza prevalgono i meccanismi di secrezione, ? è il valore max possibile della clearance ed è volume di plasma che passa dal rene dell'udt.

L'**ACIDO PARAAMINOIPPURICO** viene utilizzato in infusione venosa perchè è una sostanza che filtra liberamente ma viene anche secreto fino a che tutto il paraamminoippurato che era nel sangue si trova all'interno del nefrone.

Data una concentrazione plasmatica di 4mmol/l e dato un certo carico filtrato, tutto ciò che c'è nel capillari passa dai capillari al nefrone sotto forma di secreto, alla fine mi ritrovo quindi il carico filtrato più altre 2mmol fino a 2,5mmol in 2 ml di urina.

Calcolando con la formula ottengo il **flusso plasmatico renale**.

Forse una misura analoga consiste nel fare un ecodoppler delle arterie renali. Questa è una stima basata sulla clearance.

In questa tabella vedete alcune clearance:

- glucosio 0
- creatinina un po' più alta dell'inulina perché un po' secreta
- Na, Cl e K hanno valori vicini a zero perché la stragrande maggioranza del carico filtrato viene riassorbito
- paraamminoippurato 625

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 11/4/2013 (1)

Fisiologia II – 11.04.2013

Professore: Chelazzi

Sbobinatore: Lonardi Fabio

Revisore: Zanconato Valentina

Abbiamo visto gran parte dei meccanismi di funzionamento renale, ne manca uno che vediamo parlando di una delle funzioni specifiche del rene.

Qui io ho messo un titolo generale: l'omeostasi idro-elettrolitica del rene, ma in particolare il controllo omeostatico idrico prima ancora che elettrolitico.

Prima parliamo un po' delle cose in generale, poi entriamo nel merito dell'equilibrio omeostatico idrico, cioè il bilanciamento tra l'acqua che entra e l'acqua che viene persa.

In questo caso parliamo di acqua, ma possiamo parlare di qualsiasi altra sostanza, questo è uno schema generale *[slide mancante]* di quali sono i processi chiamati in causa che concorrono all'equilibrio di una determinata sostanza.

Principale forma di assunzione di acqua per l'individuo è l'ingestione, non solo con i liquidi, ma anche con i cibi solidi che in gran parte sono costituiti da acqua. A livello del tratto digerente si ha assorbimento di acqua, in realtà c'è anche secrezione, ma spesso l'assorbimento prevale sulla secrezione. Questo significa che una certa parte della sostanza ingerita entra a far parte dell'organismo, nel plasma, nel liquido interstiziale, nel liquido intracellulare e una piccola parte viene espulsa con le feci. A questo punto una parte dell'acqua viene persa per vari motivi (es. sudorazione, respirazione ecc..), infine il plasma scambia continuamente acqua e soluti con lo spazio, topologicamente esterno all'organismo, che è in continuità con l'esterno attraverso le vie urinarie, cioè il lume dei nefroni attraverso scambi multidirezionali filtrazione/secrezione e riassorbimento.

L'equilibrio di una sostanza significa che l'ingresso (principalmente attraverso l'ingestione) è in equilibrio con la somma delle diverse forme di eliminazione. Ci può essere uno squilibrio in queste quantità che porta ad un bilancio positivo, quando prevale l'assunzione, o negativo, quando prevale la perdita. Questi concetti si riferiscono alla condizione fotografata nel momento in cui un processo prevale sull'altro. Trovare che una sostanza è presente nell'organismo in quantità superiore alla norma non significa che ci sia un bilancio positivo. Il concetto di bilancio positivo/negativo implica uno stato dinamico di accumulo o di perdita, il fatto che una sostanza sia presente in quantità maggiore rispetto alla norma è compatibile con l'idea che ci sia un equilibrio in atto, solo non si tratta di equilibrio "standard", ma è ugualmente una condizione di equilibrio, solo che è un equilibrio che viene mantenuto con un accumulo di sostanza maggiore o minore rispetto alla norma.

Vediamo un po' di numeri.

Entrate

Tra cibi liquidi e solidi assumiamo circa 2,2 litri di acqua con la dieta. L'assunzione di acqua non corrisponde sempre alla necessità di assumere liquidi indotta dalla sete, ma può essere condizionata da attività sociali (es. gare di bevute all'Oktoberfest, in quel caso uno non beve perché ha sete, ma perché l'occasione lo richiede e il bere assume una dimensione sociale o addirittura ludica). In questo esempio, però, teniamo conto di un'assunzione di acqua pari a 2,2 litri. Un piccolo quantitativo di questa viene perso nelle feci, teniamo presente che questo quantitativo può aumentare in caso di patologie varie (colera, dissenteria ecc.), ma in condizioni fisiologiche la perdita ammonta in media a 0,1 l al giorno. L'acqua che viene assunta viene a far parte della riserva di acqua del nostro corpo che ammonta a 42 litri *(il prof sottolinea che nel grafico [da inserire] è scritto 42 L/gg, ma dovrebbe essere solo 42 litri NdR).* Questa però non è l'unica fonte di ingresso

di acqua, infatti all'acqua assunta con la dieta si aggiunge acqua di origine metabolica che possiamo quantificare in 0,3 l/gg; per un totale ammonta a circa 2,5 litri per 24h.

Perdite

Abbiamo già vista che perdiamo 0,1 l con le feci. In condizioni fisiologiche, senza considerare eventuali malattie, perdiamo acqua col sudore e tramite le vie respiratorie e possiamo considerare una perdita totale di 0,9 litri al giorno attraverso questi meccanismi. Dobbiamo poi considerare i processi di filtrazione e riassorbimento che avvengono all'interno dei reni. L'escrezione urinaria nell'arco della giornata ammonta a circa 1,5 litri. Se sommiamo questi 3 valori otteniamo un totale di 2,5 litri di acqua eliminata al giorno.

Ovviamente tutti questi valori possono variare anche in condizioni fisiologiche semplicemente perché un soggetto una sera ha voglia di bere più di quello che la sua sete gli suggerisce, ad esempio se la bevanda è gradevole. Oppure perché a seconda delle condizioni ambientali l'acqua che viene eliminata col sudore può aumentare drasticamente, ad esempio se faccio attività in una giornata estiva molto calda. È chiaro che in una situazione del genere aumenta anche il desiderio della sete.

L'escrezione con le feci non ha un sistema di regolazione vero e proprio per il mantenimento dell'equilibrio idrico, né le perdite che dipendono dall'attività fisica e dalla temperatura ambientale.

È a livello della funzione renale che troviamo una regolazione molto fine del mantenimento dell'equilibrio idrico. Il rene è specializzato per fare questo e per mantenere l'equilibrio omeostatico di altre sostanze soprattutto ioni *[ma anche farmaci Ndr]*.

Dobbiamo poi sottolineare una cosa: i meccanismi di regolazione omeostatica idrica non hanno primariamente il significato di mantenere costante il volume dei liquidi corporei e quindi anche del volume plasmatico/ematico circolante e della pressione arteriosa. Quando l'organismo vuole controllare il volume dei liquidi extracellulari e il volume del sangue circolante lo fa regolando l'equilibrio omeostatico del sodio.

Quindi a livello renale in realtà avvengono 2 meccanismi omeostatici che è facile confondere ma che vanno considerati separatamente: uno è la regolazione omeostatica del sodio e l'altra è la regolazione omeostatica idrica, che ha il fine di mantenere l'osmolarità dei extracellulari liquidi, con conseguenze per quelli anche intracellulari.

Perciò un'alterazione del meccanismo per il mantenimento del bilancio idrico del corpo si manifesta come una variazione dell'osmolarità plasmatica e il meccanismo è fatto primariamente per il mantenimento di una osmolarità normale. Se si trovano variazioni della natremia, cioè della concentrazione plasmatica del sodio, si pensa che ci sia un'alterazione del controllo omeostatico sul sodio, ma in realtà c'è un'alterazione sul controllo omeostatico idrico, perché un aumento della natriemia comporta che il plasma diventa iperosmotico. Se il controllo omeostatico dell'osmolarità plasmatica sta funzionando a dovere alterazioni nel controllo omeostatico del sodio si manifestano come aumenti o diminuzioni nel volume dei liquidi corporei, cioè in definitiva come variazioni del peso corporeo e variazioni della pressione arteriosa, non come variazioni nella concentrazione plasmatica del sodio perché questa viene corretta da adeguate modificazioni sull'equilibrio omeostatico dell'acqua.

Alle alterazioni di questo equilibrio conseguono variazioni nel compartimento cellulare con ingrandimento o riduzione dei volumi cellulari, che si sentono particolarmente a livello del tessuto nervoso.

Dopo aver distinto questi due processi bisogna aggiungere che per parlare di regolazione del bilancio idrico non si può non parlare anche delle variazioni della natriemia, perché sappiamo che l'organo dove avviene questo meccanismo è il rene, dove enormi quantità di liquido vengono filtrati e la gran parte di questi devono venire riassorbiti, (180 l filtrati 178,5 l riassorbiti). L'attore principale di questo riassorbimento è il sodio, o meglio il cloruro di sodio. Si sottolinea che anche se è il sodio fornisce l'energia per riassorbire il liquido nei reni, è anche vero che ci sono meccanismi che permettono di disaccoppiare il soluto dal solvente.

Vediamo come viene trattata l'acqua a livello renale.

Gran parte dell'acqua viene riassorbita dal tubulo prossimale, come viene mostrato nel grafico *[immagine da aggiungere]*. Il motore principale è la pompa sodio-potassio che espelle sodio dalla membrana basolaterale e assorbe potassio creando un gradiente di concentrazione e un potenziale elettrico, che favorisce l'ingresso dalla superficie apicale di sodio. Sodio che viene riassorbito con vari meccanismi ad esempio il simporto sodio-glucosio, ma bisogna tenere presente che avvengono altri simporti (es. sodio amminoacidi). Questo determina un passaggio di soluti dal lume tubulare verso l'interstizio, la qual cosa determina un gradiente osmotico che "trascina" l'acqua.

Un altro meccanismo è l'antiporto sodio-H+.

Grazie al gradiente osmotico che viene a determinarsi, si ha il passaggio di acqua sia per via paracellulare perché l'epitelio è abbastanza lasso *[e permette il passaggio di acqua nelle giunzioni Ndr]*, sia per via transcellulare tramite le acquaporine. Questo passaggio di acqua comporta che alcuni soluti si accumulino nel lume; sono quei soluti che non vengono trasportati, ma sono spostati dal gradiente elettrochimico perché non sono presenti all'interno dell'interstizio né all'interno della cellula, un esempio è l'urea. Quest'ultimo fenomeno va sotto il nome di drenaggio da solvente, cioè prima si muovono alcuni soluti, questi provocano un aumento di osmolarità all'esterno del tubulo che fa muovere il solvente, e a questo punto i soluti che non sono stati trasportati attivamente si spostano da soli per il gradiente elettrochimico. A livello del tubulo prossimale avviene gran parte del riassorbimento idrico (60-70%), non è una quota fissa perché dipende dall'innervazione simpatica del tubulo prossimale, un aumento di azione del simpatico aumenta la capacità di riassorbimento. Teniamo presente che il riassorbimento di acqua nel tubulo prossimale è isosmotico, cioè non è qui il meccanismo che consente di separare il solvente dal soluto; la separazione avviene nelle parti successive, ovvero nell'ansa di Henle e nei segmenti successivi del nefrone.

Nell'ansa di Henle succedono cose diverse a carico della porzione discendente e a quella ascendente, ci si riferisce alla porzione sottile dell'ansa di discendente e alla porzione più spessa di quella ascendente.

L'ansa discendente è permeabile all'acqua. Vi è riassorbimento dal lume tubulare verso l'interstizio, ma non vi è riassorbimento di soluti. Quindi per la prima volta avviene la divisione tra acqua e soluti. Ma perché l'acqua si dovrebbe muovere? Perché l'interstizio è fortemente iperosmotico. A questo livello avviene per la prima volta il riassorbimento idrico indipendentemente da quello dei soluti, ma questi stessi soluti sono comunque necessari per realizzare il gradiente osmotico. A livello del tratto ascendete avviene l'opposto, il tratto è impermeabile all'acqua ma è fortemente in grado di riassorbire soluti, in particolare grazie al simporto sodio-potassio-cloro (1Na+2Cl+2K) e questo porta all'immissione di notevoli quantità di questi soluti nell'interstizio. Ovviamente questo comporta che la gran parte dei soluti vengano accumulati nella parte più profonda della midollare.

Il riassorbimento di acqua non è pari al riassorbimento di soluti, sono molti di più i soluti riassorbiti nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle, quindi l'insieme di questi due segmenti del nefrone comporta la formazione di un liquido tubulare che è iposmotico (importante e non banale) nella parte finale dell'ansa e quando si giunge al tubulo distorto distale.

C'è da spiegare un'altra cosa. Come già detto l'acqua passa nel tratto discendente non perché avviene passaggio di soluti, ma perché l'interstizio è iperosmotico. Infatti se consideriamo la corticale, questa è isosmotica rispetto al plasma (300mOsm), mentre nella midollare si osserva un gradiente osmotico che va da 300mOsm nella periferia, al confine tra corticale e midollare, e cresce fino a 1400mOsm nella parte più interna, valore decisivo per il controllo omeostatico di acqua. Questo gradiente non è fisso (anche in condizioni fisiologiche), ma varia da individuo a individuo in piccola parte per colpa genetica, ma in maggior parte in dipendenza delle abitudini alimentari e di vita dell'individuo. Nei soggetti che bevono di più il gradiente si abbassa perché non c'è necessità di trattenere liquidi (si arriva a 600-700 mOsm), mentre nei soggetti che bevono poco aumenta anche oltre i 1400 mOsm. Ci sono animali, mammiferi, che vivono in regioni dove l'acqua è molto rara. Questi animali hanno evoluto una midollare molto spessa e un'ansa di Henle molto lunga, il riassorbimento di acqua è sufficiente per vivere solo con l'acqua di origine metabolica.

È vero che un gradiente osmotico della midollare più alto permette di riassorbire maggiori quantità di acqua concentrando di più le urine, ma c'è un limite a questo processo. Infatti dobbiamo anche tenere conto dei soluti da eliminare durante l'arco della giornata perché l'eliminazione di soluti in eccesso richiede comunque una piccola quantità di acqua.

Domanda 1: "Ma se l'interstizio ha un gradiente di concentrazione di 1400 mOsm non dovrebbe tirare fuori anche l'acqua dei capillari?" *(il prof risponderà in seguito NdR)*

Il gradiente osmotico nella midollare non è fisso e dipende ovviamente dall'accumulo di soluti nell'interstizio della midollare. Il gradiente osmotico è dovuto in parte al cloruro di sodio, ma il maggior contributo viene dall'urea. Ciò che determina prevalentemente disidratazione/idratazione è l'accumulo di urea.

Ora vediamo come si crea esattamente il gradiente della midollare.

[inserire slide]

Immaginiamo di partire da una condizione in cui tutto il liquido è isotonico, non c'è gradiente nella midollare, il liquido affluisce senza alcun assorbimento però arrivati al tratto ascendente dell'ansa di Henle c'è un meccanismo attivo che estrude cloruro di sodio dal tubulo all'interstizio della midollare. Una volta che avviene questo inizia ad uscire liquido dalla parte discendente dell'ansa verso l'interstizio.

Ovviamente bisogna tenere conto che continua ad arrivare liquido filtrato nell'ansa e che quindi il liquido che è già presente nell'ansa viene spinto "in giù" mentre continua a cedere acqua alla midollare. Poiché l'acqua continua ad uscire il liquido nella parte discendente diventa sempre più iperosmotico man mano che procede in basso, contemporaneamente nella parte ascendente continua il pompaggio dei soluti al di fuori del tubulo. Il meccanismo sostanzialmente serve ad accumulare sempre più soluti nella midollare, soprattutto nelle porzioni più profonde. Questo meccanismo si

autoalimenta fino al raggiungimento di un “equilibrio” in cui entra liquido isosmotico ed esce liquido iposmotico (protourina).

Il gradiente osmotico della midollare dipende in gran parte dal contenuto di urea. Questa è un prodotto di scarto da eliminare con le urine che viene liberamente filtrato. Va incontro a un complesso trattamento mutevole nel tempo, buona parte di essa viene riassorbita a livello del tubulo prossimale per circa il 50%. A livello dell'ansa di Henle viene secreta e dall'interstizio torna nel tubulo. Di fatto a livello dei dotti collettori si ha una forte concentrazione di urea perché è già stata riassorbita una forte quantità di acqua. A questo punto il rene può riassorbire l'urea nuovamente. Questo può sembrare una contraddizione, perché l'urea è un prodotto di scarto, ma svolge anche una funzione renale. Serve infatti ad aumentare il gradiente osmotico nella midollare nel momento in cui c’è necessità di concentrare le urine. Quando c'è necessità di aumentare il riassorbimento di acqua, aumenta anche il riassorbimento di urea nei tubuli collettori.

Il riassorbimento di urea è modulato dall'ADH, in assenza di ADH non viene riassorbita urea a livello dei dotti collettori, in presenza di ADH viene assorbita urea (ovviamente fino ad un certo limite).

Questo effetto ha anche un'altra implicazione. Ovviamente se riassorbo urea “carico” l'interstizio che riassorbe più acqua, ma depaupero l'urina di soluti che si trova ad una concentrazione minore e quindi posso risparmiare ancora più acqua. Ovviamente la produzione di urea è legata al catabolismo della midollare, quindi nei soggetti che assumono poche proteine avrò una maggiore secrezione di urine perché non c' abbastanza urea per creare un gradiente di concentrazione sufficiente a richiamare abbastanza acqua.

[Ora risponde alla domanda 1 NdR]

Nei capillari (vasa recta) non viene tirata fuori l'acqua perché la midollare è una zona a basso regime di flusso, è un tessuto ipoperfuso proprio per mantenere l’iperosmolarità dell’interstizio. Se arrivassero molti capillari il gradiente osmotico verrebbe “portato via” dal flusso capillare. Un'altra ragione per cui questo non avviene è che i vasa recta sono sempre in equilibrio con l'interstizio che perfondono, cioè mano a mano che scende nella midollare anche il sangue dei vasi diventa iperosmotico mentre quando risale avviene l'inverso, cioè il sangue perde i soluti che ha acquisito nel passaggio della midollare, per ritornare isosmotico all'uscita dalla midollare.

Quando si giunge al livello della parte terminale del tubulo distale il liquido luminale è iposmotico, quindi la protourina è fortemente diluita rispetto all'urina, infatti ne vengono prodotti circa 20-30 lit/gg. Questa può anche essere escreta così com'è nel caso non ci sia necessità di riassorbire liquidi (es. bevuta all'Oktoberfest). Questo perché non vi è riassorbimento di acqua nel dotto collettore in quanto questo comparto è di per sé impermeabile all'acqua *(da tenere presente il fatto che può essere reso permeabile con opportune modificazioni della membrana plasmatica l'esatto meccanismo viene spiegato in seguito NdR).* Quando però c'è necessità di conservare l'acqua questa viene riassorbita anche nel tubulo collettore, fino a portare l'urina alla stessa osmolarità della midollare (1400 mOsm).

Nel grafico *[da inserire]* si vede il destino del contenuto tubulare.

Nel tubulo prossimale abbiamo la stessa osmolartià del plasma (300 mOsm), così resta fino al termine del tubulo prossimale, poi l'osmolarità aumenta e grazie alla fuoriuscita di acqua dalla porzione discendente il contenuto diventa iperosmotico, nella porzione ascendente dell'ansa avviene l'inverso e l'osmolarità diventa inferiore anche ai valori iniziali di 300 mOsm, viene portata a circa 100 mOsm. Questo continua ad essere vero anche nella prima parte del tubulo distale. Fino alle prime porzioni del dotto collettore, avviene un leggero calo perché si continuano a riassorbire soluti. Le percentuali indicano la porzione dell'acqua iniziale ancora presente nel lume, alla fine de tubulo prossimale abbiamo il 35%, perché il 65% è stato riassorbito, nell'ansa di Henle viene riassorbito il 10% e si arriva al 25% dell'acqua iniziale, questa percentuale rimane invariata fino al tubulo collettore (perché le pareti qui sono impermeabili all'acqua).Nel grafico all'inizio del dotto collettore viene mostrato un punto di biforcazione. Questo è da intendere come una conseguenza di due situazioni estreme opposte. La linea inferiore è la situazione in cui c'è assenza di ADH, c'è un piccolo grado di riassorbimento, ma alla fine l'emissione di urina corrisponde al 20% dell'ultrafiltrato iniziale (la stessa concentrazione che c'è alla fine del tubulo distale) ed è estremamente iposmotica; all'estremo opposto abbiamo la situazione in cui l'ADH viene secreta al massimo, le urine corrispondono a meno dell'1% dell'ultrafiltrato glomerulare e sono molto concentrate.

L'ADH è il principale attore nella regolazione del riassorbimento di acqua. È l'ormone responsabile del controllo dell'osmolarità plasmatica e quindi decisivo per regolare la perdita renale di acqua. Agisce legandosi al recettore V2 sulla faccia basolaterale dell'epitelio del dotto collettore, e attiva il meccanismo attraverso secondi messaggeri *[sulla slide da inserire è presente uno schema]*. L'effetto finale è che vengono mobilitate vescicole verso la superficie apicale delle cellule che recano acquaporine sulla loro superficie, inoltre viene aumentata la sintesi di nuove acquaporine (in particolare acquaporina 2). In assenza di acquaporine sulla superficie l'epitelio è impermeabile, mentre in presenza di ADH queste aumentano notevolmente e l'epitelio diventa molto permeabile all'acqua.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 15/4/2013 (1)

Prof: Morgana Favero

Sbobinatore: Maria Lovato

Principi generali della fisiologia del sistema gastro-intestinale

La prima cosa da dire è che molte delle cose che dirò probabilmente per voi sono una ripetizione della parte di anatomia e poi della parte di biochimica per quanto riguarda la secrezione e l'assorbimento.

In questa parte della diapositiva vedete riassunto in maniera molto schematica, il sistema gastro intestinale; che inizia dalla bocca, la faringe l'esofago, lo stomaco, poi c'è il piccolo intestino, il grosso intestino fino all'ano e annesse ci sono delle formazioni ghiandolari quali le ghiandole

salivari, il fegato, il pancreas e naturalmente ci sono ghiandole secernenti lungo tutto il sistema gastro intestinale.

Quindi analizzeremo in particolare:

1) come avvengono i movimenti, il movimento di cibo lungo il tratto alimentare

2) quali sono le secrezioni, sia di enzimi e anche di elettroliti e di acqua

3) come viene digerito e poi assorbito il cibo; assieme al cibo poi ovviamente dovrà essere assorbita anche nella parte distale l'acqua che è stata secreta e gli elettroliti

4) come avviene la circolazione del sangue attraverso questi organi, per permettere di trasportare le sostanze nutritive negli altri distretti corporei

5) quale è il controllo nervoso e ormonale di queste funzioni, che è in verità molto complesso, in quanto come vedremo già oggi ci sono diversi sistemi nervosi e anche vari ormoni che controllano le diverse parti del sistema gastro intestinale.

Qui brevemente vi riassumo la **struttura della parete** gastro intestinale:

- tonaca sierosa esterna
- strati di muscolatura:
- uno longitudinale
- uno più spesso circolare
- tonaca sottomucosa
- mucosa

Lo strato circolare, quando si contrae ha l'effetto di ridurre il lume e aumentare lo spessore della parete muscolare, mentre lo strato longitudinale quando si contrae ha l'effetto di allungare il tubo digerente. Qua ci sono le cellule contrattili, anche nello strato sottomucoso, che hanno più che altro lo scopo quando si contraggono di modificare la superficie disponibile di mucosa. Potete notare già in questa diapositiva che all'interno dello strato muscolare circolare ci sono delle cellule nervose che sono indicate come plesso di Meissner.

Questa struttura è mantenuta lungo tutto il tubo digerente anche se ha caratteristiche diverse nei diversi tratti di tubo digerente.

In questa diapositiva è mostrata l'attività elettrica del muscolo liscio; all'interno della muscolatura liscia ci sono vari tipi di muscolo liscio nei diversi organi.

Riprendiamo la muscolatura liscia del tratto digerente e vediamo che nella parte superiore della diapositiva, c'è un'attività di base, che sono queste onde lente, che sono generate da queste cellule interstiziali di Cajal e agiscono come dei pacemaker. In altre parole ci sono dei canali che sono permeabili a uno ione, che in questo caso è il calcio, che permettono quindi l'ingresso di calcio e la

depolarizzazione delle fibre muscolari senza che vi sia il raggiungimento della soglia per l'innesco del potenziale d'azione.

Tutta l'attività che avviene sotto soglia a livello elettrico non genera nessuna contrazione nella fibre muscolare quindi vedete che quest'onda lenta che non raggiunge la soglia non dà effetto a nessuna contrazione (principio generale sia per il muscolo scheletrico che per il muscolo liscio).

Quando ci siano altri fattori che rendono la depolarizzazione dell'onda lenta appena sopra soglia vedete che questo è sufficiente per l'innesco del potenziale d'azione. E ovviamente il potenziale d'azione elettrico genera una contrazione delle fibre muscolari. Anche la quantità di potenziali d'azione si innescano sul top di quest'onda lenta dipende da quanto è ampia la depolarizzazione e da quanto dura nel tempo. I potenziali d'azione nel muscolo liscio sono generati dall'apertura di canali per il calcio che hanno un tempo di apertura/chiusura più lungo di quello dei canali del sodio (Ricorda: il pda nella fibra nervosa è determinato dall'apertura di canali del sodio voltaggio-dipendenti). Il fatto che i canali del calcio si aprano e si chiudano più lentamente dei canali del sodio significa che il pdA ha una durata molto più lunga.

Ci sono inoltre dei fattori di tipo ormonale e nervoso che possono alterare l'attività elettrica di base. Vediamo quindi che alcuni stimoli come lo stiramento, l'Ach (che può essere liberata sia localmente come ormone sia dal sistema nervoso parasimpatico), … , hanno l'effetto di depolarizzare la membrana muscolare e quindi se avviene una depolarizzazione la conseguenza è che questa si innesta sull'attività di base, si supera la soglia e si avrà un aumento degli spike e quindi anche di contrazioni. Quando si iperpolarizza ovviamente succederà il contrario. Stimoli che causano l'iperpolarizzazione sono ad esempio la noradrenalina, la stimolazione simpatica che ne causa la secrezione.

Un altro aspetto della muscolatura liscia è che si tratta di cellule che sono connesse tra di loro da gap junctions e quindi nel momento in cui l'attività elettrica invade una cellula si diffonde molto rapidamente a tutte le cellule della stessa rete elettrica perché c'è una continuità elettrica fra queste cellule e in più gruppi di cellule connesse elettricamente fra di loro sono divisi da altri gruppi di cellule attraverso del connettivo lasso quindi in pratica nel complesso la muscolatura liscia si comporta come un sincizio di cellule perché sia sono elettricamente connesse tra di loro ma anche le interconnessioni avvengono tramite un tessuto che è molto lasso e quindi permette la comunicazione del movimento da una parte di cellule alla parte di cellule contigua.

Possiamo ora esaminare un po' più in dettaglio il controllo nervoso del tubo digerente: sostanzialmente ci sono due tipi di controllo nervoso *[ndr: sistema simpatico e sistema GEP]* (e poi vedremo che se ne possono distinguere anche degli altri). In generale esistono il plesso mienterico e il plesso submucoso i cui neuroni hanno i corpi cellulari che risiedono nella parete del tubo digerente. In particolare il plesso mienterico rappresenta da solo un sistema nervoso independente poiché all'interno di questi neuroni che sono qui schematizzati ci sono neuroni di tipo eccitatorio e di tipo inibitorio che formano connessioni fra loro e poi si connettono direttamente con il plesso sottomucoso. In questo modo il plesso mienterico può, independentemente dai centri superiori, ad esempio causare le contrazioni di tipo peristaltico o di movimento che vedremo in seguito. Esistono poi il controllo simpatico e parasimpatico. Il controllo simpatico è di tipo prevalentemente postgangliare perché i gangli del simpatico sono paravertebrali quindi abbiamo fibre postgangliari che prendono connessioni sia con il plesso mienterico che con quello submucoso e anche direttamente con le cellule dell'epitelio. Il parasimpatico invece è di tipo pregangliare e anch'esso prende connessioni con tutti questi elementi, quindi con i neuroni dei plessi mienterico e submucoso. Sostanzialmente il parasimpatico non prende contatto direttamente con le cellule epiteliali.

Poi, dalle cellule epiteliali ci sono terminazioni di tipo sensitivo che rispondono a stimoli di stiramento (stimoli meccanici) e stimoli di tipo chimico, irritativo, o anche di tipo osmotico. Queste terminazioni nervose, sia localmente, mandano dei feedback sia alle cellule submucose, che quindi liberano neurotrasmettitori o sostanze ad azione ormonale locale, sia al plesso mienterico che ovviamente anche ai centri superiori, quindi ai gangli prevertebrali ma anche al midollo spinale e ai nuclei del tronco encefalico. Quindi si tratta di un sistema organizzato a più livelli e ciascuno di essi ha un ruolo importante nel gestire le funzioni del sistema gastro-intestinale ad esempio il plesso mienterico è necessario per la motilità, e quindi ci sono alcune situazioni patologiche nel neonato in cui non si è sviluppata parte del plesso mienterico per cui questi neonati vanno incontro ad una immobilità di parte dell'intestino crasso e devono essere sottoposti a chirurgia per rimuovere la parte che non si contrae, altrimenti questo dà seguito ad un allargamento dell'intestino e possibile rottura dello stesso.

Altro reminder dall'anatomia: l'innervazione estrinseca efferente:

1) Parasimpatica: si divide in:

- Craniale: nervo vago che innerva fino al colon trasverso

- Plesso sacrale

2) Simpatico: formata dal ganglio celiaco, dal ganglio mesenterico superiore e dal ganglio mesenterico inferiore

Sistemi enterici: il plesso mienterico si trova tra la muscolatura logintudinale e circolare, ma ci sono neuroni sparsi all'interno di tutto lo strato circolare anche se in minore quantità.

Tabella di neurotrasmettitori: alcuni di questi li esamineremo in dettaglio, comunque in generale voglio che ricordiate che ne esistono di peptidici e di non peptidici. I più importanti sono l'Ach per quanto riguarda i non peptidici e per quanto riguarda i peptidici esamineremo nel dettaglio la CCK (importante per la digestione), e poi ci sono varie sostanze quali il peptide rilasciante gastrina, NPY, sostanza P che descriveremo brevemente nel corso delle lezioni. Hanno funzioni di modulazione della secrezione e della digestione però non è importante che li ricordiate uno a uno.

Le terminazioni che arrivano alle cellule dell'epitelio mandano segnali ai vari livelli: nella diapositiva vediamo quali tipi di segnali nervosi vengono trasmessi dalla periferia (mucosa del tubo digerente):

- a livello locale: nei **riflessi locali** entra in gioco solo il sistema nervoso enterico (es riflesso peristaltico)
- **riflessi estrinseci**, possono essere di tipo:

â—¦ **breve**: avvengono nel ganglio prevertebrale, quindi si tratta di un neurone sensitivo che fa sinapsi all'interno del ganglio prevertebrale. Sinapsi nel ganglio (tramettitore Ach) su un neurone noradrenergico che rilascerà noradrenalina.

â—¦ **lungo**: invece di fermarsi nel ganglio prevertebrale raggiungono il nucleo motore dorsale del vago nel bulbo, che a sua volta manderà segnali al plesso mienterico e poi alla mucosa.

I neuroni sensoriali che stanno nella mucosa hanno dei recettori, che sono dei meccanocettori (per lo stiramento), chemocettori (per sostanze irritanti) e termocettori.

Tipi di attività motoria che interessano il tubo digerente

Due grandi tipi di attività:

- <u>Peristalsi</u>: onda di contrazione che riesce a spostare il contenuto del tubo digerente distalmente. Il tubo viene costretto in un anello di diametro più piccolo e questo anello viene fatto scorrere lungo il tubo digerente. Anello di muscolatura circolare contratta che prosegue e in questo modo il contenuto viene spostato in avanti.

- <u>Segmentazione o rimescolamento</u>: contrazioni circolari ritmiche che hanno lo scopo sia di rimescolare il cibo o il chimo e anche di frammentarlo in pezzi sempre più piccoli, perché ovviamente, siccome il chimo dovrà essere digerito da enzimi che vengono secreti, e gli enzimi attaccano solo la superficie delle particelle, più piccole sono più rapida ed efficace sarà la digestione

Circolazione splancnica

Il sangue refluo dal circolo digerente passa attraverso il fegato, attraverso quella che viene chiamata circolazione portale e poi da qui si getta nella vena cava inferiore.

Organizzazione distribuzione arteriosa e rete capillare nel singolo villo intestinale (diapo)

Propulsione e mescolamento del cibo nel tratto gastrointestinale

<u>Deglutizione</u>: primo atto alimentare. La masticazione, anche se di fatto è volontaria, fa parte di quei meccanismi che non sono involontari ma automatici; vuol dire che ci sono dei centri per la masticazione e dei riflessi per la masticazione *[ndr: riflessi massetenino (chiuso) e digastrico (aperto), non sono sicura, era sui miei appunti, probabilmente preso dalla slide]* che fanno sì che noi possiamo masticare senza dover pensare che stiamo masticando. La prima parte (masticazione) è quindi volontaria, e anche la prima parte della deglutizione è volontaria, ovvero decidiamo noi quando deglutire. Quindi durante la deglutizione il palato molle si solleva, l'epiglottide si abbassa. In questo modo viene chiuso l'accesso alla laringe, perché è importante che durante la deglutizione il cibo segua la via giusta, che è quella esofagea, e assolutamente non deve entrare nelle vie aeree. Quindi questi due meccanismi che sono l'innalzamento del palato molle e l'abbassamento dell'epiglottide creano un canale chiuso dalla bocca all'esofago, quindi il cibo passa attraverso la faringe e poi da lì va all’esofago. Solo la prima parte della deglutizione quindi è volontaria, poi diventa riflessa, perché anche il movimento del palato molle e della laringe sono mediati da meccanismi di tipo riflesso e sono coordinati dal centro della deglutizione, situato nel bulbo.

Contemporaneamente si deve rilasciare lo sfintere esofageo superiore, e anche questo è mediato dal centro della deglutizione (mediazione da parte del glossofaringeo).

Quindi dopo la deglutizione il bolo alimentare si trova nell'esofago e deve transitare attraverso l'esofago che è chiuso ai lati dai due sfinteri:

- <u>Sfintere esofago superiore</u>: si apre alla deglutizione, al passaggio del bolo

- <u>Sfintere esofago inferiore</u>

Prima della deglutizione la pressione è di circa 60mmHg a livello dello sfintere esofageo superiore ed è invece più bassa a livello dell'inferiore.

All'inizio della deglutizione parte un'onda peristaltica che fa cambiare le pressioni. Quest'onda peristaltica si contrae lungo tutto l'esofago. Questa viene chiamata **onda peristaltica primaria** e ha lo scopo di spingere il bolo verso lo stomaco. Il più delle volte avviene anche un'onda peristaltica detta **secondaria** che ha lo scopo di ripulire l'esofago da eventuali residui di cibo

Stomaco

Da un punto di vista anatomico si può dividere in: cardia, fondo, corpo, antro. Dal punto di vista fisiologico ha forse più senso dividerlo in due grandi regioni, con due scopi diversi:

- Prossimale: serbatorio per il chimo durante la digestione dello stesso
- Distale: presenta una parete muscolare più robusta, maggiore capacità di contrarsi della muscolatura parietale; serve per mescolare il cibo e poi per spingerlo in avanti attraverso il piloro quindi nel tenue; rimescolamento e triturazione.

La muscolatura dello stomaco prossimale si rilascia dopo la deglutizione. Infatti quando si deglutisce si apre lo sfintere esofageo superiore, e con una certa latenza, ma non tanta, lo stomaco prossimale si rilascia perché in via riflessa sa che arriverà del cibo e quindi deve allargarsi.

Invece la muscolatura distale durante il periodo interprandiale è comunque sempre soggetta a un tipo di contrazione tonica, quindi esistono sempre delle onde di contrazione che però chiaramente non sono così robuste come dopo un pasto. Infatti dopo un pasto queste contrazioni, di tipo tonico, diventano fasiche e sono quelle che si sovrappongono alle onde di pacemaker che abbiamo visto prima.

Una cosa che è ancora oggetto di studio è che le onde lente, che abbiamo detto non essere responsabili di contrazioni perhè non raggiungono la soglia del pda, parrebbe (nel Berne&Levy) che nello stomaco diano origine a una contrazione. Nel Guyton questo non è menzionato. Per cui per ora è un'ipotesi (sicuramente sostenuta da dati sperimentali) che lascio alla vostra volontà di aggiornamento.

Dopo un pasto queste onde lente si propagano distalmente con lo stesso meccanismo generale della peristalsi che abbiamo visto prima, quindi si tratta di anelli concentrici successivi.

La prima onda di contrazione riesce, grazie a un contemporaneo rilasciamento dello sfintere pilorico, a far passare un po' di chimo dallo stomaco nel duodeno, mentre la seconda onda di contrazione trova il piloro chiuso. La valvola pilorica, che è una valvola unidirezionale, si apre però immediatamente dopo si chiude e quindi dovrà arrivare un'altra onda di contrazione primaria per riaprirla e far passare un altro po' di chimo nel duodeno.

Il fatto che il meccanismo sia regolato ad ogni step con delle **valvole unidirezionali**, con degli sfinteri molto potenti, ha da un lato lo scopo di rallentare il processo della digestione per far sì che gli enzimi che agiscono ad ogni livello abbiano il tempo di agire perché se dall'esofago il cibo non trovasse degli ostacoli a proseguire verso l'intestino gli enzimi digestivi non avrebbero il tempo di agire e quindi il cibo arriverebbe indigerito nell'intestino. Senza contare che poi c'è anche una questione di pH che vedremo domani. Inoltre, il fatto che siano valvole unidirezionali, sia a livello dell'esofago che del piloro, ha l'effetto molto importante di impedire il reflusso di chimo da un compartimento all'altro. Perché questi compartimenti (esofago, stomaco, tenue, crasso) hanno caratteristiche molto diverse, sia in termini di pH (anzi soprattutto in termini di pH per quanto riguarda lo stomaco), che anche in termini di flora batterica. Questo non è vero per stomaco e intestino tenue ma quando si arriverà nel grosso intestino, che ha una sua flora batterica intestinale,

è molto importante che non ci sia contaminazione, traslocazione batterica dal grosso intestino al tenue. Per quanto rigarda lo stomaco e l'esofago ci sono delle situazioni di tipo patologico in cui si ha un reflusso di contenuto gastrico nell'esofago → reflusso gastroesofageo: è molto frequente, il contenuto gastrico (pH 3,5) refluisce nell'esofago, e il pH acido ha un effetto deleterio sulla mucosa esofagea, con irritazione della stessa e poi tutta una serie di sintomi e segni che non riguardano la fisiologia. Però vi accennavo a queste situazioni patologiche per farvi capire quanto sia importante che i compartimenti siano isolati fra di loro e gli sfinteri si aprano solo quando devono aprirsi. Quindi lentamente per dare il tempo allo stomaco di fare il suo lavoro di digestione e unidirezionalmente per impedire la traslocazione del chimo in un settore più a monte del distretto in cui si trova.

Velocità di svuotamento gastrico

- Pasto liquido: si svuota molto rapidamente. L'acqua, e in generale i liquidi, dal momento che non devono essere frammentati, passano molto rapidamente nel duodeno e ci passano tanto più rapidamente quanto più grande è il volume, perché più grande è il volume, più il riflesso di peristalsi sarà grande in quanto è attivato dai meccanocettori che sentono lo stiramento. Quindi un grosso volume fa aumentare la scarica di questi meccanocettori per lo stiramento e quindi darà origine a onde peristaltiche più frequenti e più ampie

- Pasto solido: la velocità dipende dalla grandezza delle particelle

Grafico:

- Glucosio 1%, soluzione di glucosio, liquido: si vede che si svuota molto rapidamente; già dopo 2 ore è già passato nel duodeno.
- Pezzetti di fegato di circa 1cmq: si vede che, dovendo essere spezzettati e digeriti permangono nello stomaco molto più a lungo.

Colecistochinina duodenale: è importante per la digestione, per ora ricordate che, oltre agli altri effetti ormonali che ha sulla digestione, è importante perché stimola la contrazione dello sfintere pilorico, quindi lo chiude ancora di più. In questo modo vi è più tempo per il rimescolamento dei cibi all'interno dello stomaco e quindi un'ulteriore spezzettamento, rimescolamento e quindi una migliore digestione.

Motilità intestinale nel tenue

Principalmente il tenue ha due funzioni:

- Digerisce i cibi

- Assorbe i cibi

Anche nel caso del tenue si distinguono due tipi di movimento:

- movimenti peristaltici: si distinguono due momenti diversi:

  - **Periodi interdigestivi**: tra un pasto e l'altro ci sono poche contrazioni peristaltiche, che non invadono tutta la lunghezza del tenue ma solo tratti più corti. Poi ogni 2 min c'è un'onda peristaltica che invade tutto l'intestino e serve per ripulirlo.

- **Periodi post prandiali**: subito dopo un pasto l'attività peristaltica è continua perché arriverà il chimo dallo stomaco per cui il chimo deve essere ulteriormente digerito e assorbito all'interno del tenue e i movimenti peristaltici in questo caso interesseranno tutto l'intestino.

- contrazione di segmentazione: (nello stomaco non le abbiamo nemmeno citate perché di fatto non sono così importanti dal momento che nello stomaco solo la parte inferiore è deputata al rimescolamento vero e proprio. Nello stomaco hanno una lunghezza moderata) nell'intestino tenue, che ha un'estensione molto lunga, è importante che ci siano dei meccanismi attivi per effettivamente rimescolarlo il cibo, perchè si tratta di coprire una lunghezza molto lunga e soprattutto il cibo deve essere a questo livello completamente digerito, perchè come vedremo l'intestino crasso non ha funzioni di digestione del cibo,e deve anche essere completamente assorbito, quindi i principi nutritivi, quali gli amminoacidi, gli zuccheri e grassi, vengono completamente assorbiti perché nel crasso c'è assorbimento acqua ed elettroliti però non c'è (e se c'è è molto scarso) assorbimento di proteine, grassi e zuccheri. Quindi le segmentazioni sono molto importanti e ce ne sono di vario tipo. La loro frequenza dipende dalla frequenza delle onde lente (al top delle onde lente ci sono i pda) e possono essere diverse sia per quanto riguarda il tratto di intestino che è invaso dalla contrazione di segmentazione sia per la forza di questa contrazione. Infatti ci possono essere degli anelli molto stretti, che vuol dire che c'è una contrazione molto robusta oppure può essere una contrazione più tenue quindi l'effetto che vedete è di creare anelli di contrazione con un raggio più grande.

Gli stimoli che influenzano la motilità intestinale li vedremo in seguito però sostanzialmente si tratta di stimoli nervosi, che possono essere in questo caso non solo locali perché anche se la peristalsi è controllata dal sistema mienterico i centri superiori possono controllare i neuroni del sistema mienterico regolandone l'attività, e ci sono stimoli di tipo ormonale, e si tratta di ormoni locali rilasciati dalla mucosa intestinale.

Sfintere ileo cecale

Il chimo attraverso movimenti peristaltici è stato trasportato lungo tutto l'intestino tenue e a questo livello ci sono diversi fattori che promuovono lo svuotamento del tenue attraverso la valvola ileocecale nel crasso. Uno è la fluidità del contenuto, cioè più è fluido il contenuto più questo fa sì che il chimo sia trasportato nel crasso, perchè vuol dire che più fluido è più è stato digerito, e adesso è una specie di poltiglia, un fluido ad alta densità e non ci sono più pezzi non digeriti. Ci sono poi altri fattori che promuovono lo svuotamento del tenue nel crasso e sono ovviamente la pressione e anche l'irritazione chimica facilita il rilascio dello sfintere e aumenta la peristalsi.

Lo sfintere ileocecale è una valvola unidirezionale, si tratta di un ispessimento della muscolatura circolare del tenue e normalmente è chiuso.

Densità del chimo (schema)

- Fluido nella parte ascendente, è un liquido viscoso ma è ancora un liquido
- Semifluido (fine ascendente)
- Poltiglia *(mush – semimush nel trasverso)*
- Semisolido (discendente)
- Solido (netto)

Infatti quello che avviene principalmente nel grosso intestino è il riassorbimento di acqua ed elettroliti quindi le sostanze di scarto, cioè quello che l'organismo vuole veramente eliminare viene via via compattato. L'organismo non vuole e non può perdere acqua e sali tutti i giorni quindi questi vengono riassorbiti e le sostanze di scarto, che rappresentano l'introito di cibo che non può o non è stato digerito (come la cellulosa per cui non abbiamo un sistema digestivo per cui non viene digerita). Inoltre le feci sono formate anche dai batteri morti, dalle cellule della mucosa morte che si sono sfaldate. Tutto questo viene trasportato nel grosso intestino mentre via via l'acqua e gli ioni vengono riassorbiti.

Se il grosso intestino per qualche motivo non è molto mobile, non ci sono molte onde peristaltiche, questo causa un maggior assorbimento di acqua ed elettroliti e possono essere la causa clinica della costipazione.

Viceversa quando c'è un'eccessiva motilità, che può essere causata sia da motivi di tipo nervoso e ormonale ma soprattutto da infezioni batteriche, questo fa sì che non si abbia il tempo di riassorbire tutta l'acqua per cui il risultato clinico è che si ha una formazione di feci molto più liquide e molto più abbondanti conosciute come diarrea.

Movimenti nel grosso intestino

Quattro tipi di movimento:

- austrazioni: contrazioni prolungate, invece di avere un anello concentrico che si propaga, la muscolatura si contrae in maniera prolungata e ha, come i movimenti di rimescolamento, lo scopo di rimescolare il contenuto dell'intestino crasso e compattare le feci
- movimenti peristaltici propulsivi: uguali a quelli del tenue, hanno lo scopo di portare in avanti il contenuto del crasso
- movimenti di massa: servono a spingere di molto le feci lungo l'intestino crasso, invece di essere soltanto un anello di muscolatura che si contrae in questo caso è un pezzo più lungo di intestino, fino anche a 20 cm, e questo ha lo scopo di spingere in avanti il contenuto dell'intestino
- defecazione: entrano in gioco anche centri superiori per cui la vediamo un po' più nel dettaglio perché il riflesso della defecazione può essere compromesso in alcune patologie (lesioni del midollo spinale e non solo) quindi è abbastanza importante ricordare almeno come avviene. Tutti i movimenti che abbiamo visto finora sono causati dalla muscolatura liscia che è controllata dai sistemi simpatico e parasimpatico e quindi non è sotto il controllo cosciente, il centro di integrazione è a livello del bulbo. Invece l'ultima parte di retto ha anche della muscolatura di tipo scheletrico che è parte della muscolatura dell'ano, che è di tipo scheletrico. Quindi questo significa che se c'è del muscolo scheletrico questo è controllato anche in maniera cosciente, infatti dopo i primi anni di vita si impara a controllare il riflesso della defecazione. La muscolatura del retto è dotata di meccanocettori che vengono stimolati dalla presenza di feci nel retto. Gli sfinteri interni non sono sotto il controllo volontario (muscolatura liscia) però gli sfinteri esterni sono controllati dai motoneuroni che emergono dai segmenti S2-S4 del midollo spinale. Lo sfintere esterno è tonicamente contratto perchè i motoneuroni possono trasmettere ai muscoli scheletrici un'attività di tipo fasico o una di tipo tonico. La scarica di tipo tonico è una scarica continua di motoneuroni a bassa frequenza che hanno l'effetto di tenere contratte le fibre muscolari, e questo è quello che succede a livello dello sfintere esterno. Quando però il retto si riempie di feci, e quindi i meccanocettori trasmettono al midollo l'informazione che il retto è pieno di feci, le afferenze sensoriali eccitano i neuroni parasimpatici pregangliari, che vengono attivati, e la muscolatura liscia si contrae per far sì che le feci vadano verso l'orifizio anale,

quindi lo sfintere interno si rilascia per un riflesso evocato e a questo punto altri meccanocettori inviano informazioni che giungono ai centri superiori della corteccia e quindi diventa una sensazione cosciente (mentre tutto il resto che succede nell'intestino non arriva alla nostra coscienza). A questo punto se si è in una condizione sociale in cui si può defecare i centri superiori inviano questi impulsi discendenti ai neuroni parasimpatici per facilitare il riflesso della defecazione. Viceversa, se si decide coscientemente che non si vuole defecare lo sfintere esterno si contrae più tenacemente e di conseguenza i muscoli del colon distale e del retto si rilasciano, i meccanocettori diminuiscono la frequenza di scarica e quindi il segnale che mandavano prima, di riempimento del retto, non viene più trasmesso ai centri e il riflesso della defecazione viene rimandato fino al successivo arrivo di altre feci. La cosa importante è che lo sfintere esterno è formato da muscolatura scheletrica quindi ricordate che è per questo che è possibile controllarlo in maniera cosciente. Il principale stimolo alla defecazione è il riempimento di feci nel retto che quindi causano lo stiramento delle pareti e i meccanocettori iniziano a scaricare e a dare questo segnale per l'avvio del rilasciamento degli sfinteri.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 16/4/2013 (1)

16/04/2013

Professoressa:

Sbobinatore: Silvia Marini

Revisore: Biagio Anselmi

LA SECREZIONE NEL SISTEMA GASTROINTESTINALE

Ci occuperemo di:

- secrezione salivare
- secrezione gastrica
- controllo delle secrezioni da parte di ormoni ed impulsi nervosi
- controllo della secrezione gastrica (controllo cefalico, gastrico, gastro-intestinale)
- secrezione del pancreas esocrino
- secrezione del fegato

PRINCIPALI TIPI DI GHIANDOLE DEL TRATTO ALIMENTARE

- cellule che secernono muco (il quale ha lo scopo di proteggere le pareti dall'irritazione e dal pH, ciò soprattutto nello stomaco)

- cellule secretorie (ad esempio nelle cripte del Lieberkuhn dell'intestino)
- ghiandole tubulari
- grosse strutture ghiandolari (fegato, pancreas, ghiandole salivari)

EVENTI FISIOLOGICI CHE STIMOLANO LA SECREZIONE

- Il contatto del cibo con le pareti del tratto intestinale (come per le contrazioni peristaltiche). Il cibo stimola dei recettori periferici: si tratta di una stimolazione tattile, di stiramento e di una stimolazione di tipo chimico, irritativo.
- Il sistema parasimpatico fa aumentare le secrezioni mucose ed enzimatiche (soprattutto nella parte superiore del tubo digerente, si tratta fondamentalmente di innervazione vagale, la parte inferiore infatti è più sensibile a stimoli di tipo ormonale o nervoso locale).
- La stimolazione simpatica fa aumentare leggermente le secrezioni, ma l'effetto principale della stimolazione simpatica è una robusta vasocostrizione a livello precapillare del tubo digerente. Dunque l'effetto netto è una riduzione delle secrezioni, poiché se viene meno l'apporto ematico, vengono meno i precursori degli enzimi che si vogliono sintetizzare ed anche la quantità di acqua ed elettroliti che possono essere secreti nella cavità.

SECREZIONE SALIVARE

La saliva svolge numerose funzioni,nessuna delle quali è realmente fondamentale per la digestione, sostanzialmente ha il ruolo di umidificare e lubrificare la bocca. Ha un'azione battericida che si esplica anche attraverso l'azione del lisozima, inoltre contiene lattoferrina (lega il ferro). Queste non sono comunque funzioni fondamentali poiché il ferro può essere assorbito anche senza queste proteine. Dunque protegge i denti e pulisce il cavo orale.

Contiene amilasi, enzima che serve a digerire gli amidi, la fonte principale di glucosio nella dieta umana, soprattutto in queste regioni del mondo. Ma l'amilasi salivare funziona bene ad un pH intorno a 7, dunque da un punto di vista della digestione, il ruolo dell'amilasi salivare (poiché il cibo non rimane a lungo nel cavo orale) non è fondamentale per la digestione degli zuccheri complessi perché una volta che il cibo è giunto nello stomaco, essa viene immediatamente inattivata dal pH acido. L'amilasi è dunque responsabile solo di una piccola percentuale della digestione dell'amido.

Struttura delle ghiandole salivari

Le tre ghiandole salivari maggiori sono la sottomandibolare, la parotide, la sublinguale.

Le cellule sierose secernenti ptialina (amilasi salivare) e le cellule mucose secernenti mucina, formano dei globuli da cui si dipartono dei piccoli dotti che si uniscono a formare i dotti principali.

Nella saliva Na^+ e Cl^- hanno concentrazioni più basse che nel plasma, mentre il K^+ e

HCO_3^- hanno concentrazioni più alte. Questo avviene perché quando inizia la secrezione di saliva K^+ e HCO_3^- vengono secreti con l'amilasi, mentre Na^+ e Cl^- vengono riassorbiti.

(fa riferimento ad una slide della presentazione, la quale però non è ancora disponibile)

Nel grafico mostrato nella parte sinistra della slide ci sono le concentrazioni di questi ioni nella saliva in ordinata, in ascissa c'è il flusso in ml/min; nella parte destra ci sono le concentrazioni degli stessi ioni nel plasma. Si può dunque notare che K^+ è più alto nella saliva, come HCO_3^-, mentre Na^+ e Cl^- sono più bassi.

Più veloce è il flusso di saliva, meno queste concentrazioni sono diverse tra plasma e saliva, poiché tendono ad equilibrarsi.

Il pH della saliva è attorno a 7, se il flusso è particolarmente alto, può arrivare a 8 poiché aumenta HCO_3^-.

Controllo della secrezione della saliva

Il controllo della secrezione salivare è esclusivamente nervoso, non ormonale come avviene in altri distretti.

Dal punto di vista dei centri superiori la secrezione è stimolata dalla masticazione, dal gusto, dal profumo e dal pensiero del cibo.

Il parasimpatico controlla la secrezione attraverso il nervo faciale; aumenta la secrezione di amilasi, l'attività delle cellule dei dotti, il flusso ematico.

Il simpatico fa diminuire il flusso ematico (effetto principale).

Per quanto riguarda le modulazioni dei riflessi salivatori, da parte dei centri superiori, va ricordato che esistono riflessi di tipo incondizionato (odore, gusto del cibo) e riflessi di tipo condizionato.

Il riflesso di tipo condizionato più famoso è il riflesso di Pavlov.

Pavlov era un medico che aveva iniziato la sua carriera occupandosi di digestione, è poi diventato famoso per una sua scoperta di psicologia. Non molti sanno che Pavlov vinse un premio Nobel non tanto per le sue scoperte di psicologia che sono quelle più famose, ma per le sue scoperte nel campo della digestione.

In cosa consiste il riflesso condizionato? Prima del condizionamento, quando un cane viene messo di fronte al cibo, inizia a salivare in modo evidente. Sempre prima del condizionamento, quando il cane sente il suono di un campanello non inizia a salivare perché per lui è uno stimolo completamente privo di qualsiasi significato legato all'ingerimento di cibo e alla digestione. Il condizionamento consiste nell'associare lo stimolo uditivo, quindi il campanello che suona, al cibo. Durante il condizionamento, il campanello è associato al cibo (*viene fatto suonare in presenza di cibo)*: il cane inizia a salivare per una risposta non condizionata, in quanto il cibo è presente.

Dopo il condizionamento, il cane nei suoi centri superiori ha associato il suono del campanello alla presenza di cibo, quindi quando il cane sente suonare il campanello, inizia a salivare.

(*in sostanza: prima del condizionamento il cane saliva quando gli viene dato il cibo, ma non quando sente il campanello. Il condizionamento consiste nel dare il cibo al cane in presenza del suono del campanello, così che avvenga l'associazione suono del campanello-cibo. Dopo il condizionamento, quando il cane sentirà suonare il campanello, inizierà a salivare anche se il cibo non ci sarà. NdR).*

Questo tipo di esperimento classico è stato importante per lo sviluppo della psicologia sperimentale, perché questo tipo di condizionamento viene usato tutte le volte che si vogliono usare degli animali da laboratorio e fargli fare dei compiti, per poi andare ad esplorare delle funzioni del sistema nervoso superiore.

Questo tipo di salivazione dipende dai centri superiori ed è chiamato appunto riflesso condizionato.

SECREZIONE GASTRICA

Nella parete gastrica esistono delle ghiandole che stanno principalmente nel corpo e nel fondo. Esistono cellule di diverso tipo che hanno diversi tipi di secrezioni.

- cellule parietali od ossintiche (le più numerose) che secernono HCl ed il fattore intrinseco
- cellule principali che secernono pepsinogeno e lipasi gastrica
- cellule endocrine che secernono istamina
- cellule D che secernono somatostatina
- cellule mucose secernenti muco il quale ha un ruolo particolarmente importante nello stomaco in quanto serve a proteggere dal pH estremamente acido.
- cellule G che secernono gastrina

Istamina e somatostatina sono ormoni che hanno degli effetti di regolazione sulla secrezione di HCl.

Le ghiandole del cardias secernono per lo più muco ed hanno lo scopo di rivestire con questo la parete. Le ghiandole piloriche secernono muco e pepsinogeno.

Concentriamoci ora sulle cellule parietali che hanno il ruolo fondamentale di secernere HCl. Come detto precedentemente, esse secernono anche fattore intrinseco che lega la vitamina B12, la quale può essere dunque assorbita a livello dell'intestino. Se manca il fattore intrinseco, come avviene ad esempio nei gastrectomizzati, la vitamina B12 non viene assorbita e si sviluppa anemia perniciosa.

La secrezione di fattore intrinseco da parte delle cellule parietali è l'unica funzione dello stomaco indispensabile per la vita.

Torniamo alla secrezione di HCl.

La cellula parietale ha una forma atta alla secrezione di HCl. Difatti si formano dei gradienti diversi tra il lume dello stomaco e il “lume” della cellula ovvero lo spazio extracellulare all'interno della parete dello stomaco.

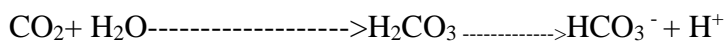
L'HCl si forma perché esistono due trasporti di tipo attivo, che richiedono energia :lo scambiatore di H^+ con K^+ tra la cellula e il lume ghiandolare, e lo scambiatore di K^+ con Na^+ tra il fluido extracellulare e la cellula *(sul lato basale della cellula NdR).*

Dunque H^+ vengono pompati nel lume dello stomaco, K^+ entrano nella cellula (H^+-K^+-ATPasi); poiché questi entrano anche attraverso una pompa che si trova sul lato basale della cellula ($Na^{+-}K^+$-ATPasi), poi K^+ escono secondo gradiente.

Anche Cl^-, poiché si crea un gradiente di tipo elettrochimico tra l'interno della cellula e il lume a causa dell'antiporto Cl^--HCO_3^-(non richiede energia poiché gli ioni seguono il gradiente)che fa entrare Cl^- ed uscire HCO_3^-, escono.

Nella cellula infatti :

anidride carbosilasi

CO_2+ H_2O------------------->H_2CO_3 ------------->HCO_3^- + H^+

Ricapitolando: l'anidrasi carbonica forma H_2CO_3, scisso in HCO_3^- e H^+. H^+ attraverso una pompa esce nel lume, entra K^+ (trasporto attivo, con consumo di ATP). K^+ entra anche dalla parte basale in quanto c'è la pompa Na^+/K^+. Successivamente K^+ esce da entrambi i lati (?) secondo gradiente. Nel frattempo HCO_3^- esce scambiandosi con Cl^- che entra; Cl^- esce poi secondo gradiente nel lume della ghiandola ossintica.

Questi meccanismi fanno aumentare la concentrazione di HCl nel lume della ghiandola.

(Per maggior chiarezza:sul lato basale abbiamo lo scambiatore che fa entrare cloro ed uscire bicarbonato,la pompa sodio-potassio (che utilizza ATP) ed un canale che fa uscire il potassio secondo gradiente. Sul lato apicale (lume ghiandolare) abbiamo una pompa che consumando ATP fa uscire idrogeno ed entrare potassio, ed un canale che fa uscire cloro secondo gradiente. NdR)

NB: questo meccanismo può essere domanda d'esame!

La H^+/K^+-ATPasi può essere inibita dall'omeprazolo (primo inibitore di questa pompa che è stato scoperto), farmaco classico, usato in clinica per limitare l'acidità gastrica in quanto a seguito di altri malfunzionamenti, crea disturbi al paziente, il quale ha una sensazione di iperacidità.

(In sostanza: l'inibizione della pompa diminuisce l'acidità gastrica. NdR).

Un ulteriore effetto che ha la secrezione di HCl nel lume gastrico, è l'aumento di escrezione di $Na^+HCO_3^-$ dal lato basale della cellula, i quali si riversano dunque nel plasma. HCO_3^- verrà poi

eliminato, poiché si sarà ricombinato con H_2O a formare CO_2, eliminata dunque con la respirazione. *(reazione inversa: $H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$).*

Bisogna dunque ricordare che ogni volta che si secerne HCl, nel sangue aumenta la concentrazione di $Na^+HCO_3^-$.

Cosa controlla la secrezione acida?

Come già detto ci sono diversi fattori che stimolano la secrezione acida:

- istamina prodotta da altre categorie di cellule nello stomaco *(cellule endocrine NdR)*, ha un'azione di tipo paracrino, ovvero è un ormone che agisce sulle cellule limitrofe
- gastrina che ha un'azione di tipo endocrino
- acetilcolina che agisce come trasmettitore parasimpatico, sia direttamente con terminazioni nervose sulla cellula ossintica, sia agisce mediando la secrezione di gastrina

Inibitori della secrezione di HCl sono:

- somatostatina
- cimetidina (farmaco, primo antagonista sintetico dell'istamina, agisce bloccando il recettore per l'istamina)

REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE GASTRICA

Si possono distinguere:

- fase cefalica: una regolazione di tipo cefalico (centri superiori e bulbari), una regolazione parasimpatica ad azione prevalentemente eccitatoria, aumenta la secrezione di pepsina
- fase gastrica: dovuta a riflessi locali nervosi vagali ed agenti ormonali (istamina e gastrina)
- fase intestinale

-

Fase cefalica

La maggior parte della stimolazione della secrezione acida si verifica direttamente per mezzo dell'acetilcolina. Ci sono le fibre vagali afferenti che fanno secernere alla cellula parietale, attraverso un neurone enterico secernente acetilcolina . Ha un'azione anche sul peptide rilasciante gastrina, la gastrina fa aumentare la produzione di HCl.

La somatostatina è inibita dagli stimoli parasimpatici, e poiché la somatostatina inibisce la produzione di HCl, quando essa è inibita, aumenta la produzione di HCl.

Dunque il parasimpatico agisce con più meccanismi: due di enhancement diretto (HCl e gastrina) e uno indiretto (inibizione dell'inibitore somatostatina).

Fase gastrica

Il meccanismo principale della stimolazione della produzione di HCl, è la distensione delle pareti gastriche. Ovvero, quando lo stomaco è pieno di cibo, riceve un comando per secernere HCl e iniziare la digestione. Quindi la distensione stimola dei meccanocettori che attivano sia riflessi di tipo locale che riflessi vago-vagali.

I meccanocettori fanno sinapsi sia con cellule all'interno della parete dello stomaco (riflesso enterico), sia mandano afferenze al sistema nervoso centrale.

I prodotti della digestione proteica attivano le cellule G che producono gastrina.

Inoltre quando arriva il cibo il quale ha più o meno un pH neutro (dipende dal cibo stesso), il pH dello stomaco aumenta (da un valore iniziale di 2-3), ciò fa diminuire la secrezione di somatostatina e fa aumentare la secrezione di gastrina, l' effetto finale è l'aumento di secrezione di HCl.

Quindi:

- nei periodi interprandiali (pH<2) abbiamo un aumento di secrezione di somatostatina che porta ad una diminuzione di produzione di gastrina e dunque una diminuzione di secrezione di HCl
- nei periodi prandiali (pH=5-6) abbiamo minor rilascio da parte delle cellule D di somatostatina, dunque un aumento di secrezione di gastrina la quale a sua volta fa aumentare la secrezione di HCl.

(NB: il minor rilascio di somatostatina non è l'unico fenomeno che induce un aumento di secrezione di gastrina).

Quando lo stomaco si svuota, i prodotti della digestione arrivano nella prima parte dell'intestino, il quale manda (attraverso i riflessi enterici e riflessi parasimpatici brevi) il segnale di diminuire la secrezione di HCl.

Nel succo gastrico ci sono altri componenti oltre all'HCl, i più importanti sono:

- pepsina
- lipasi gastrica (non è un enzima fondamentale per la digestione dei grassi, poiché l'enzima principale per la digestione dei grassi è la lipasi pancreatica)
- fattore intrinseco
- mucine, che sono della glicoproteine formanti il muco

Per quanto riguarda la pepsina bisogna ricordare che è un enzima proteilotico secreto come pepsinogeno, ovvero come precursore inattivo dalle cellule principali di corpo e fondo.

Tutti questi enzimi di natura proteica vengono secreti come precursori, attraverso dei granuli di zimogeno. Il motivo fisiologico della loro secrezione in granuli, e rilascio come precursori, è che essendo enzimi il cui scopo è di scindere legami di tipo proteico o lipidico, se così non fosse, autodigerirebbero le cellule formate anch'esse di lipidi e proteine.

COME IL MUCO PROTEGGE LA MUCOSA GASTRICA

Tra il lume e le cellule formanti la parete gastrica c'è un gradiente di pH, per cui sulla superficie delle cellule il pH è intorno a 7. Ciò avviene perché vengono secreti attivamente muco e HCO_3^- (neutralizzano almeno in parte gli H^+). Inoltre le cellule della mucosa sono tra loro connesse da giunzioni strette impermeabili a H^+. In aggiunta oltre lo strato di muco, verso il lume gastrico, è presente uno strato di fosfolipidi impermeabili ad H^+ in quanto carichi positivamente.

Si viene dunque a creare una barriera tra le cellule e il lume gastrico, dovuta a questi tre meccanismi: presenza di muco, secrezione attiva di HCO_3^-, strato di fosfolipidi.

Questi meccanismi in una persona sana sono in grado di prevenire i danni da acidità della mucosa gastrica. Esistono molte condizioni patologiche (ad esempio l'iperacidità gastrica) per cui si creano irritazioni che danno luogo alle cosiddette gastriti (termine che raggruppa diverse condizioni cliniche con fisiopatologia diversa). L'ulcera gastrica è dovuta all'infezione da Helicobacter pylori (isolato circa 30anni fa). Questo è un concetto recente, nel senso che prima si attribuiva all'ulcera gastrica una eziopatogenesi di tipo irritativo dovuto ad uno squilibrio nella produzione di HCl.

(qui si riporta la lettura di una tabella riassuntiva, compresa nelle slides mostrate durante la lezione)

Riassumendo:

- *Le cellule parietali secernono HCl e fattore intrinseco, sono stimolate da acetilcolina, gastrina ed istamina*
- *Le cellule principali secernono pepsinogeno(la sua forma attiva, ovvero la pepsina, è responsabile della digestione proteica) e lipasi gastrica (digerisce i grassi), sono stimolate da acetilcolina, dal pH acido e dalla secretina*
- *Le cellule G secernenti gastrina che ha un'azione ormonale di stimolazione della secrezione*
- *Le cellule mucose che secernono muco e* HCO_3^-
- *Le cellule simil-enterocromaffini (terminologia di istologia classica) che secernono istamina, la quale a sua volta stimola la secrezione acida*
- *Le cellule D che secernono somatostatina che inibisce la secrezione acida*

SECREZIONE DEL PANCREAS ESOCRINO

Il pancreas è una grossa ghiandola annessa al tubo digerente, la maggior parte della massa dell'organo è costituita di parenchima di tipo ghiandolare esocrino. Vi sono cellule acinari che riversano il loro contenuto nel lume dei dotti. All'interno del parenchima esocrino, vi sono le isole di Langerhans, che costituiscono il pancreas endocrino, che secerne insulina e glucagone, ormoni endocrini, i quali vengono dunque immessi nel circolo sanguigno e la loro azione ha effetti molteplici in vari organi.

Il pancreas esocrino riversa i prodotti delle sue secrezioni all'interno dei dotti pancreatici, secerne $Na^+HCO_3^-$ *ed enzimi.*

Prendiamo in considerazione una cellula appartenente ad un acino pancreatico.

Sul versante ematico ci sono due pompe: una pompa Na^+/K^+*-ATPasi, una pompa* H^+/K^+ *-ATPasi. C'è anche uno scambiatore secondo gradiente* Na^+/H^+*.*

All'interno della cellula pancreatica c'è un'anidrasi carbonica che forma H_2CO_3 *a partire da* CO_2 *e* H_2O*. Nella parte apicale della cellula c'è uno scambiatore secondo gradiente che scambia* HCO_3^- *con* Cl^- *(*Cl^- *viene escreto sul versante basale,* HCO_3^- *va nei duttuli). A livello apicale c'è anche il Regolatore della Conduttanza Transmembrana della Fibrosi Cistica (CFTR), il quale regola la conduttanza al* Cl^-*, infatti* Cl^- *entra attraverso questa pompa e poi esce di nuovo nel lume del duttulo.*

Il CFTR è fondamentalmente un canale per Cl^-*, il quale risulta mutato nella fibrosi cistica, una malattia con alta incidenza nella nostra area geografica e quindi da non sottovalutare. Fino ad una ventina di anni fa la prognosi dei bambini con entrambi gli alleli mutati era infausta poiché andavano incontro ad insufficienza respiratoria, questo canale per* Cl^- *si trova infatti anche nei polmoni. Negli ultimi venti anni le terapie sono molto migliorate, dunque questi soggetti con entrambi gli alleli mutati, clinicamente malati, hanno una prognosi di vita molto maggiore, ciò ha fatto 'sì che si scoprisse che il canale per* Cl^- *aveva importanza anche nella regolazione delle secrezioni pancreatiche, infatti all'inizio non si sapeva che questo canale per* Cl^- *mutato nei polmoni fosse lo stesso che c'è nel pancreas. Fino a qualche tempo fa i pazienti morivano nell'età dell'adolescenza, mentre oggi arrivano alla vita adulta.*

Quello che succede spesso è che questi pazienti abbiano problemi a livello pancreatico, ad esempio pancreatite cronica, poiché le secrezioni del dotto pancreatico, essendo questo canale mutato, sono meno fluide.

Le cellule pancreatiche esocrine secernono un fluido basico.

Ovviamente, oltre agli ioni e all'acqua, queste cellule secernono anche altre sostanze, ovvero enzimi digestivi (l'insieme delle secrezioni è detto "succo pancreatico"):

- *enzimi responsabili della digestione di proteine: tripsina (il più abbondante), chimotripsina, elastasi, carbossipeptidasi*
- *amilasi, responsabile della digestione di polisaccaridi*
- *lipasi, responsabile della digestione di trigliceridi*
- *fosfolipasi A2 che digerisce le lecitine*
- *colesterolesterasi che scinde gli esteri del colesterolo*
- *ribonucleasi e deossiribonucleasi che digeriscono gli acidi nucleici*

NB: l'amilasi salivare è responsabile solo in minima parte della digestione dei polisaccaridi in quanto è inattivata dal pH gastrico, dunque agisce solo finché il cibo rimane in bocca (breve periodo), la lipasi gastrica è responsabile solo del 10% della digestione dei trigliceridi, dunque la lipasi pancreatica è responsabile del rimanente 90%.

Le tre maggiori categorie di sostanze ingerite sono polisaccaridi, proteine e trigliceridi.

Una cosa da sottolineare riguardo gli enzimi deputati alla digestione proteica, è il fatto che questi non vengono secreti nella forma attiva, ma come zimogeni, che sono appunto granuli contenenti i precursori degli enzimi.

Gli zimogeni si formano nell'apparato di Golgi, vengono trasportati nella parte apicale delle cellule e quindi escono per esocitosi.

Una volta nel lume, il tripsinogeno,che è contenuto negli zimogeni, viene attivato dall'enteropeptidasi (un enzima che si trova sull'orletto a spazzola delle cellule del tenue) a tripsina.

Dunque le cellule del pancreas secernono zimogeni, trasportati attraverso il sistema dei dotti pancreatici nel tenue, dove, una volta arrivati, liberano tripsinogeno. Esso trova poi sull'orletto a spazzola delle cellule intestinali l'enzima che lo rende attivo, trasformandolo in tripsina. La tripsina a sua volta, che è una peptidasi, attiva altri enzimi, tra cui la carbossipeptidasi e la chimotripsina.

Si tratta di un sistema a doppio controllo, necessario perché l'attivazione degli enzimi peptidici deputati alla digestione deve avvenire soltanto nel lume dell'intestino, in quanto se avvenisse nel pancreas questo verrebbe digerito. Se ciò avvenisse saremmo in presenza di pancreatite acuta, patologia rapidamente mortale. Il secondo sistema di controllo, oltre a questa modalità di secrezione di enzimi, è dato dalla secrezione da parte del pancreas stesso di un inibitore della tripsina.

CONTROLLO DELLA SECREZIONE DEL PANCREAS

- *Cefalico: come nel sistema gastrico, ovvero vista, gusto, olfatto, pensiero del cibo, mediato da fibre vagali che aumentano la secrezione*
- *Gastrico: agisce attraverso riflessi di tipo vago-vagale*
- *Intestinale: quando arriva il contenuto dello stomaco, molto acido, nel duodeno, il duodeno risponde a questa stimolazione di tipo chimico-irritativo aumentando la secrezione di secretina che stimola le cellule dei dotti pancreatici (il pH stimola la secretina che stimola le cellule pancreatiche). Probabilmente il più potente stimolatore per la secrezione pancreatica è comunque la CCK o colecistochinina la quale aumenta durante un pasto grassi, quindi lo stimolo per la produzione di CCK sono i grassi che entrano nel duodeno. A sua volta la CCK stimola la secrezione pancreatica e potenzia con feedback positivo l'azione della secretina. La CCK è dunque un segnale di produzione delle lipasi.*

Anche i polipeptidi, quindi anche un pasto proteico è in grado di stimolare la secrezione pancreatica attraverso riflesso nervosi di tipo vago-vagale.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 17/4/2013 (1)

Fisiologia II – 17.04.2013

Sbobinatore: Veronica Meneghello

[Breve ripasso dell'argomento della lezione precedente. Viene mostrata tabella con riassunto delle principali categorie di cellule, sostanze da esse prodotte, stimoli a cui rispondono, funzioni].

Per quanto riguarda la somatostatina, negli anni '90 fu sotto i riflettori un medico, Di Bella, il quale aveva ipotizzato una terapia a base di somatostatina per certi tipi di tumore, partendo dall'assunto che essa bloccasse l'ormone della crescita (GH). Le sue ricerche furono anche finanziate, ma la cosa peggiore fu che alcuni pazienti accettarono di sottoporsi al "metodo Di Bella" nonostante il medico non avesse mai ricevuto l'autorizzazione dall'Istituto Superiore di Sanità. Nel corso dei mesi, dato che ovviamente il suo metodo era di fatto una bufala, venne rapidamente dimenticato, anche se poi lui e la sua famiglia tirarono in ballo teorie complottistiche.

Questo per ricordare che ogni ricerca scientifica deve essere valida e, se riguardante la clinica, approvata dagli enti preposti, ma soprattutto deve tener conto che, oltre all'utilizzo di risorse economiche, non è corretto alimentare false speranze nei pazienti.

In questi ultimi tempi l'Italia è sotto i riflettori internazionali per un caso simile: difatti su Nature è stato pubblicato un articolo riguardante terapie a base di istamina, nel quale viene sottolineato che ad oggi essa non ha alcun effetto comprovato. Anche in questo caso la ricerca è stata eseguita su pazienti, dunque non solo a livello laboratoristico, con il rischio di creare false speranze in coloro che si sono sottoposti al trial e, inoltre, mancando del consenso dell'Istituto Superiore di Sanità. E' dunque importante a livello medico sensibilizzare gli stessi medici sull'utilizzo dei soldi pubblici e soprattutto sul trattamento dei pazienti, evitando di somministrare terapie di comprovata efficienza a favore di terapie d'effetto non noto.

Meccanismo di trasporto del **bicarbonato** (vedi figura pag 593 Berne-Levy)

L'anidrasi carbonica presente all'interno della cellula crea H2CO3 il quale viene scisso in HCO3- e ioni H+. HCO3- viene trasportato nel lume del dotto mediante un antiporto con il cloro, e a sua volta il cloro fuoriesce attraverso CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) (permette al Cl di entrare contro gradiente in antiporto con l'HCO3-). Nel versante ematico un'altra anidrasi carbonica forma CO2 e H20, la quale entra nella cellula, mentre i protoni che escono nel versante ematico si combinano con l'acido carbonico per formare altra H2CO3. Ovviamente questo meccanismo richiede energia che è fornita dal trasporto attivo di tipo antiporto Na+/H+.

Viceversa, **sodio** e **acqua** entrano per diffusione secondo gradiente passando tra le giunzioni delle cellule.

Il canale CFTR per il **cloro** è presente in diverse popolazioni cellulari:

-ghiandole sudoripare

-ghiandole pancreatiche

-ghiandole del colon

-altri tipi cellulari

Il canale CFTR nelle cellule sudoripare trasporta il cloro all'interno della cellula, recuperandolo, mentre nelle cellule pancreatiche e in quelle del colon il cloro è portato all'esterno. Il test del sudore era usato in passato per fare diagnosi rapida di fibrosi cistica in casi di omozigosi alla nascita, prima dell'introduzione di test in grado di fare diagnosi prenatale o di rilevare eterozigosi nei genitori.

SECREZIONE BILIARE

La maggior parte delle cellule epatiche producono bile e acidi biliari. Dal fegato la bile passa nei dotti epatici, i quali poi si riuniscono in un dotto epatico comune raggiungendo dunque la cistifellea, unita al fegato mediante il dotto cistico, che serve a immagazzinare la bile nell'intervallo tra i pasti; raggiunge infine l'intestino attraverso il dotto biliare comune che entra nel duodeno in un punto molto vicino all'entrata del dotto pancreatico.

La bile è prodotta ogni giorno dal fegato in quantità abbondante (0,5-1 l). La sua secrezione è stimolata dal rilascio di SECRETINA durante la fase intestinale della digestione su stimolazone del nervo vago (che utilizza Ach come mediatore), che in generale stimola tutti i processi digestivi. Come già detto, nei periodi intraprandiali, non essendoci cibo nell'intestino, la bile viene immagazzinata nella cistifellea, mentre durante i pasti la cistifellea viene stimolata dalla COLECISTOCHININA a contrarsi, con il rilascio della bile nel dotto biliare comune e il suo arrivo nel duodeno.

Dunque il rilascio della bile è dovuto a stimolazione da parte di:

a) secretina;

b) acidi biliari, che stimolano la secrezione nel parenchima;

c) colecistochinina, che è il fattore stimolante più importante in quanto la bile serve per emulsionare i grassi e la colecistochinina è un ormone fortemente attivato dalla presenza di grassi nel duodeno.;

d) nevo vago.

Per quanto riguarda la composizione, la bile (più concentrata nella cistifellea: motivo per cui si formano più facilmente dei calcoli biliari nella cistifellea che nei dotti) è costituita da:

- sali biliari: sono i componenti più importanti, hanno lo scopo di solubilizzare il colesterolo e i fosfolipidi ed emulsionarli;

- pigmenti biliari: bilirubina (prodotto di degradazione dell'emoglobina), altri;

- fosfolipidi;

- colesterolo.

Nella cistifellea la bile è più concentrata che nei dotti (il tutto avviene con un meccanismo specifico spiegato nel libro di testo), e questo spiega perché sia più facile riscontrare calcoli biliari nella cistifellea. I **calcoli biliari** sono una patologia piuttosto frequente, che si può riscontrare sia in individui adulti che in individui molto giovani. Le cause sono:

a) eccesso di colesterolo nella bile (infatti la maggior parte dei calcoli trovati contiene colesterolo), che si tradurrebbe in eccesso di colesterolo nella dieta, sebbene tuttora tale fenomeno non è stato completamente chiarito;

b) infammazione dell'epitelio.

Il meccanismo fisiopatologico di insorgenza della colica biliare sintomatica (che provoca, cioè, dolore) comporta che questi calcoli che normalmente stanno nella cistifellea, quando la bile viene spremuta nel dotto cistico causano irritazione o pressione sulle pareti dei dotti. A livello di trattamento, se i gastroenterologi tendono a evitare di asportare la cistifellea dopo la prima colica biliare, i chirurghi generali sono più propensi all'esportazione per eliminare definitivamente la causa primaria della colica (si elimina la possibilità di altri calcoli di crearsi).

I sali biliari prodotti nel fegato entrano nei dotti biliari e raggiungono il duodeno, dove svolgono il loro ruolo, per poi rientrare nel fegato attraverso il circolo portale. Il circolo entero-epatico è dunque un loop, un circolo chiuso, dove il 90% dei sali biliari viene recuperato e riassorbito. La velocità di sintesi dei sali biliari dipende dalla loro concentrazione nel circolo portale secondo un meccanismo di feedback, per cui la produzione aumenta con il diminuire della loro concentrazione nel circolo portale.

SECREZIONE INTESTINALE

Sebbene le secrezioni più importanti per la digestione avvengono a livello gastrico e da parte delle grosse ghiandole annesse, anche a livello intestinale vi sono secrezioni, sia nell'intestino tenue, sia nell'intestino crasso.

L'**intestino tenue** (cellule dell'orletto a spazzola) secerne:

- ACQUA per diluire il chimo e dunque facilitarne la veicolazione attraverso l'intestino stesso;

- MUCO per proteggere e lubrificare;

-*IMMUNOGLOBULINE A* (IgA);

- ACIDO CARBONICO HCO_3^- (con azione tampone) ed ELETTROLITI.

- ENZIMI ENTERICI, quali aminopeptidasi, carbossipeptidasi e peptidasi, che servono per rendere più piccoli e dunque più digeribili i peptidi, e disaccaridasi, in quanto gli zuccheri complessi, ovvero gli amidi, erano già stati digeriti dalle amilasi, ma non completamente, rimanendo dunque disaccaridi come saccarosio, galattosio e lattosio.

Nell'intestino tenue sono presenti due grosse categorie di cellule: quelle delle **ghiandole di Brunner** e quelle delle **cripte del Lieberkuhn**. Le ghiandole di Brunner sono presenti solo nel duodeno, secernono muco, elettroliti, bicarbonato ed enzimi, e, come nelle altre parti del tubo digerente, gli stimoli sono di tipo tattile o chimico o meditativo, da parte del vago e delle secretine. Le cripte del Lieberkuhn sono presenti in tutto l'intestino tenue e anche nell'intestino crasso (dove ovviamente non sono però presenti i villi intestinali) e constano di tre categorie principali di cellule: 1) cellule mucose, 2) cellule epiteliali, 3) enterociti, che secernono e assorbono acqua ed elettroliti (acque ed elettroliti vengono secreti per favorire l'avanzamento del chimo nel tratto digerente, ma vengono poi anche riassorbiti, soprattutto a livello di intestino crasso).

Nell'**intestino crasso** il chimo è ancora liquido all'ingresso, ovvero nel colon ascendente, diventa via via più viscoso nel colon trasverso, e infine diventa solido nel colon discendente. Questo significa che almeno nella prima metà del colon c'è un riassorbimento attivo di acqua ed elettroliti perché il contenuto del colon diventa sempre più solido.

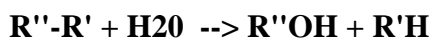
Il contenuto che arriva all'ileo ciecale è di circa 1,5 l al giorno e le feci contengono solo 100 ml di acqua e 5mEq (moli Equivalenti) di sodio cloruro; questo vuol dire che il grosso lavoro dell'intestino crasso è riassorbire acqua e sale. Le feci sono composte da residui alimentari non digeribili (tipicamente la cellulosa nella dieta umana), componenti biliari non riassorbiti, e liquidi.

Dal punto di vista delle secrezioni, l'intestino crasso secerne MUCO per proteggere le sue pareti dalle abrasioni e dalle lesioni meccaniche e chimiche. Inoltre, nell'intestino vive una flora batterica stabile che produce prodotti di fermentazione, dunque il muco serve anche a proteggere la flora batterica locale. Secerne inoltre POTASSIO con funzione omeostatica alla quale partecipa anche l'aldosterone secreto dal surrene. Dunque, rispetto all'intestino tenue, dove si ha secrezione e l'inizio del riassorbimento, nel crasso la secrezione di muco e acqua serve solo per proteggere se stesso, mentre la secrezione attiva e il riassorbimento sono ormai assenti dato che anche la digestione del cibo è oramai arrivata al termine.

DIGESTIONE

Il principio generale è che la digestione dei vari alimenti (zuccheri, proteine, grassi) avviene attraverso IDROLISI, con l'utilizzo, ovviamente, di enzimi diversi a seconda del composto alimentare.

IDROLISI DEI CARBOIDRATI:

R''-R' + H20 --> R''OH + R'H

Per esempio, R"-R' può essere saccarosio, quindi R"= glucosio e R'= fruttosio

IDROLISI DEI TRIGLICERIDI:

Trigliceridi + H20 ---> Glicerolo + Acidi grassi

*si vedrà in seguito che la lipasi gastrica funziona in modo un po' diverso dalla lipasi pancreatica.

IDROLISI DELLE PROTEINE:

i vari amminoacidi sono uniti da legami peptidici che possono essere idrolizzati.

DIGESTIONE DEI CARBOIDRATI: la ptialina (amilasi salivare) è responsabile dell'idrolisi del 20-40% degli amidi (percentuale un po' ottimistica), mentre il grosso del lavoro di idrolisi degli amidi è svolto dall'amilasi pancreatica. Gli amidi vengono così ridotti in maltosio e polimeri del glucosio. Parallelamente, con la dieta introduciamo lattosio, attraverso l'ingestione di latte e suoi derivati, e saccarosio (comune zucchero da cucina). Nell'intestino tenue vengono secreti enzimi il cui nome deriva dallo zucchero che scindono: abbiamo dunque la maltasi, la lattasi e la saccarasi, e alla fine si ottengono monomeri semplici quali glucosio, galattosio e fruttosio, monosaccaridi solubili in acqua che possono dunque essere riassorbiti per diffusione passiva (anche se esistono trasportatori e co-trasportatori per ciascun tipo di monomero) e immessi nel circolo portale.

DIGESTIONE DELLE PROTEINE: inizia nello stomaco ad opera della pepsina e continua nel duodeno e nel digiuno ad opera di enzimi pancreatici. Nello stomaco la pepsina è stata attivata e agisce sulle proteine portando alla formazione di peptidi a catena lunga, che devono essere ulteriormente digeriti. Arrivati nel duodeno la pepsina è rapidamente inattivata dal ph e gli enzimi di orgine pancreatica (principalmente tripsina, chimotripsina e carbossipeptidasi) dividono i polipeptidi a catena lunga in polipeptidi più corti o amminoacidi semplici. I polipeptidi corti sono poi trasportati all'interno delle cellule dove vengono scissi in amminoacidi semplici.

ASSORBIMENTO

Avviene sostanzialmente solo nell'intestino tenue, maggiormente nella sua prima parte. Il piccolo intestino è molto lungo e ha una superficie molto grande (paragonabile ad un campo da tennis) ed estremamente ridondante, cioè le possibilità di assorbimento dell'intestino tenue sono molto più grandi di quelle di cui realmente necessitiamo ogni giorno: meccanismo di sicurezza del nostro organismo.

La superficie dell'intestino presenta i villi intestinali. Nel villo intestinale si trovano lo strato cellulare superficiale, all'interno le due reti arteriosa e venosa, e al centro il vaso chilifero attraverso il quale i grassi vengono introdotti direttamente nel sistema linfatico. Ogni villo è tappezzato da cellule (enterociti) la cui membrana, rivolta verso il lume interno, presenta delle sottili estroflessioni chiamate microvilli (che nell'insieme formano l'orletto a spazzola). All'interno degli enterociti si vedono i mitocondri, che producono energia, il reticolo endoplasmatico, e anche vescicole utilizzate nei trasporti mediante endocitosi ed esocitosi.

La superficie dell'intestino tenue diventa molto più grande attraverso vari meccanismi anatomici che l'organismo ha evoluto: se l'intestino tenue fosse un tubo con le pareti completamente lisce, avremmo una superficie di 0.33 m2; tuttavia sappiamo che nella mucosa e nella sottomucosa intestinale si sviluppano queste pieghe circolari che fanno aumentare di 3 volte la superficie, e ulteriormente i villi fanno aumentare di 30 volte la sezione totale, con un aumento complessivo della superficie di assorbimento di 600 volte (si arriva a 200 m2).

Importante ricordare che il vaso chilifero è presente all'interno del villo.

Ogni giorno l'intestino assorbe circa 100g di carboidrati, 100g di grassi, amminoacidi e acqua. La sua capacità di assorbimento è in realtà molto più grande: fino a diversi kg di carboidrati, mezzo chilo di grasso, e 500-700g di proteine. Questo è importante perché vuol dire che se mangiamo troppo ingrassiamo, questo perché il nostro intestino assorbe molto di più di quello di cui noi abbiamo bisogno; quindi come medici è importante ricordare ai pazienti di mangiare il meno possibile, soprattutto per evitare patologie quali l'obesità, sempre più emergente anche in Italia.

N.B. Il sangue venoso si porta al fegato attraverso la vena porta.

N.B. Le cellule epiteliali intestinali sono costantemente rimpiazzate, addirittura si stima che l'intera superficie dell'intestino venga rimpiazzata ogni tre giorni. Anche nell'intestino crasso le cellule vanno incontro ad una rapida proliferazione e questo in parte spiega perché il cancro del colon sia una patologia abbastanza frequente, in quanto tutti gli stimoli mitogeni, ovvero quelli che promuovono la divisione cellulare, sono intrinsicamente mutageni perché aumentano il rischio di mutazioni durante la divisione stessa. Questa, tuttavia, non è assolutamente l'unica causa del cancro del colon.

ASSORBIMENTO DELLE PROTEINE: lo stomaco produce la tripsina che divide le proteine in peptidi. Nel duodeno e nel digiuno esistono altri enzimi che dividono ulteriormente tali peptidi in

peptidi più corti: per esempio, le endopeptidasi tagliano i legami peptidici interni, mentre le esopeptidasi tagliano i legami peptidici finali. Queste corte catene di peptidi usano dei cotrasportatori per entrare negli enterociti: alcuni peptidi entrano in cotrasporto con lo ione idrogeno H+, gli amminoacidi singoli entrano in cotrasporto con il sodio, infine peptidi più grandi, che non possono utilizzare il cotrasporto proprio a causa delle loro dimensioni, usano meccanismi di endocitosi, sebbene sia molto poco frequente.

Dei 20 amminoacidi di cui abbiamo bisogno, una metà deve essere ingerita con la dieta, mentre l'altra metà viene sintetizzata dallo stesso organismo. Dal punto di vista nutrizionale, le proteine vegetali sono più difficili da digerire rispetto a quelle di origine animale, ma si possono comunque digerire, pertanto le proteine di origine animale non sono indispensabili per la sopravvivenza.

ASSORBIMENTO DEI CARBOIDRATI: noi introduciamo principalmente amido, saccarosio, lattosio, mentre la cellulosa non viene digerita in quanto non vi sono gli enzimi necessari. Ci sono due sistemi con cui i carboidrati vengono trasportati all'interno delle cellule:

1) GLUCOSIO e GALATTOSIO entrano nella cellula attraverso il trasportatore S GLUT-1 in cotrasporto con due ioni di sodio (2Na+). Il motore di questo trasportatore è una sodio-potassio-ATPasi. Quando poi glucosio e galattosio sono all'interno della cellula, escono verso i capillari sanguigni attraverso un meccanismo di diffusione facilitata che avviene secondo gradiente.

2) FRUTTOSIO utilizza il trasportatore GLUT-5, ed entra da solo dal lume intesinale alla cellula (dunque senza l'entrata di sodio), il che dimostra che GLUT-5 è sostanzialmente diverso da S GLUT-1.

ASSORBIMENTO DEI LIPIDI: rispetto a carboidrati e proteine, che sono molecole che si sciolgono bene in acqua, i lipidi hanno bisogno di essere sciolti in molecole anfipatiche. Questo compito spetta alla bile: infatti essa, pur non contenendo alcun enzima, serve per emulsionare i grassi. Al contatto con il chimo, la bile si mescola ai grassi grazie ai movimenti meccanici di mescolamento e alla peristalsi (che favorisce l'avanzamento del chimo nel tubo digerente), movimenti energici e duraturi che permettono di scindere le particelle di grasso in componenti molto più piccole, le micelle, emulsionate poi dalla bile. Le micelle hanno una parte idrofobica interna inattaccabile dagli enzimi, e una parte idrofilica esterna su cui agisce la lipasi. Quindi più piccole sono le micelle, più è efficace l'intervento della lipasi perché il rapporto superficie/volume è più a favore della superficie. Grazie alla formazione di micelle gli acidi grassi possono essere mantenuti in soluzione, altrimenti si aggregherebbero fra loro e formerebbero dei complessi idrofobici molto più grandi.

Dal punto di vista biochimico, la digestione dei grassi avviene attraverso la lipasi, che agisce attraverso un cofattore chiamato colipasi (secreto in forma inattiva dal pancreas), e alla fine il trigliceride di partenza viene scisso in un monogliceride e acidi grassi.

bile + agitation

FAT ---------------------------------> EMULSIONATED FAT

Lipasi pancreatica

EMULSIONATED FAT -----------------------------------> 2-MONOGLICERIDS and FATTY ACIDS

Dal punto di vista fisiopatologico, in patologie che comportano **carenza di bile** l'effetto finale sarà che i grassi non potranno essere completamente digeriti, e di conseguenza si troveranno grassi nelle feci, cosa che non avviene normalmente dato che vengono riassorbiti completamente. Tale condizione è detta STEATORREA.

Come vengono assorbiti i grassi? La bile arriva dal fegato e grazie ai movimenti di mescolamento si mescola alle particelle di grasso, emulsionandole. Con l'azione della lipasi si formano micelle ancora più piccole, le quali vengono assorbite secondo gradiente mediante il passaggio attraverso la membrana cellulare degli enterociti (ciò avviene grazie alla natura anfipatica delle micelle), e, una volta entrate nella cellula, attraverso il sistema di trasporto intracellulare e l'apparato del Golgi, arrivano alla parte opposta (membrana basolaterale) della cellula per poi passare nel dotto linfatico.

N.B. I grassi passano nel circolo linfatico, NON nel circolo sanguigno!

Gli acidi grassi a catena media-piccola passano direttamente nel circolo portale, mentre gli acidi grassi a catena lunga e i monogliceridi, che sono la maggior parte, vengono sintetizzati nuovamente all'interno della cellula in trigliceridi e si associano al colesterolo per formare i chilomicroni, che vengono poi trasportati nei vasi chiliferi.

ASSORBIMENTO DI ACQUA ED ELETTROLITI: nell'**intestino tenue** acqua ed elettroliti vengono secreti, ma cominciano anche ad essere riassorbiti dalle cellule intestinali per poi passare nel sangue, oppure arrivano direttamente nel circolo ematico passando attraverso le fessure di divisione tra le cellule intestinali stesse. Primo caso: passaggio mediante diffusione semplice secondo gradiente osmotico oppure un trasporto facilitato o attivo nel caso delle molecole cariche. Secondo caso: l'acqua passa per diffusione semplice perché c'è un gradiente di tipo osmotico.

La diffusione dell'**acqua** attraverso le cellule avviene tramite canali chiamati ACQUAPORINE, ubiquitarie, che permettono il passaggio dell'acqua secondo gradiente osmotico o idrostatico. Le acquaporine sono molto abbondanti nell'intestino tenue (dove dunque vi è un alto assorbimento d'acqua).

Il **sodio** viene invece trasportato attivamente, e a sua volta è usato come co-trasportatore per il trasporto di altre sostanze, quali glucosio e amminoacidi. Il trasporto attivo del sodio è mediato dall'ALDOSTERONE, ormone prodotto dal SURrene, che, tra le altre funzioni, media il recupero di sodio nell'intestino crasso per mantenere l'equilibrio chimico all'interno dell'organismo. L'assorbimento è dovuto alla sodio-potassio-ATPasi nella membrana baso-laterale, che poi spinge il sodio nella parte ematica, e così facendo tiene bassa la concentrazione intracellulare di sodio. L'assorbimento di sodio è molto alto nell'intestino crasso.

Il **cloro** viene trasportato secondo gradiente elettrochimico e dunque non richiede energia.

Nell'**intestino crasso** vi è il riassorbimento di acqua e ioni, perché proteine, grassi e zuccheri sono già stati assorbiti completamente. Il riassorbimento avviene nella prima metà dell'intestino crasso, cosi che le feci, proseguendo lungo esso, diventano sempre più solide.

Si parla di **diarrea** quando vi è perdita di liquidi tramite le feci > 500 ml al giorno, ma è importante considerare anche la composizione, ovvero quanta acqua è contenuta nelle feci. Tossine coleriche e batteriche possono provocare un eccesso di secrezione. La diarrea può essere letale in poche ore e questo perché l'intestino crasso ha un ruolo fondamentale nel recuperare acqua e sali, e quando ciò non avviene e addirittura vi è un'ulteriore secrezione stimolata dalle tossine batteriche, l'individuo può andare incontro rapidamente a disidratazione fatale. La terapia consiste nel somministrare acqua e glucosio e nel rimuovere l'agente batterico.

L'assorbimento di acqua ed elettroliti è sottoposto a **controllo ormonale** da parte di aldosterone, adrenalina, somatostatina, oppioidi, che stimolano il riassorbimento. Nel caso del **controllo nervoso**, il sistema nervoso simpatico stimola il riassorbimento di acqua e sali, mentre il parasimpatico, che per tutto il tubo digerente ha la funzione di stimolare la secrezione, ne diminuisce il riassorbimento. Nel **sistema nervoso enterico** (controllo neuronale locale) ci sono neuroni che oltre a liberare acetilcolina liberano anche un altro neurotrasmettitore che stimola la secrezione.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 18/4/2013 (1)

Fisiologia II e Psicologia
Dott.ssa Morgana Favero
Lezione del 18/4/13
Sbobinatore: Menti Cristina

Conclusione della parte dell'assorbimento: continua dalla lezione precedente.

ASSORBIMENTO DI VITAMINE, CALCIO E FERRO

Vitamine
La maggior parte delle vitamine viene assorbita con lo stesso meccanismo dei lipidi, nel caso esse siano liposolubili, o per diffusione o trasporto attivo, nel caso delle idrosolubili.
Un caso particolare è quello della vitamina B12. Essa viene ingerita assieme agli alimenti. Giunta nello stomaco viene isolata dal resto degli alimenti e si lega alla glicoproteina aptocorrina, la quale è secreta nella saliva dalle ghiandole salivari (ho rivisto queste informazioni perché la prof.ssa si era contraddetta). Essa costituisce un carrier per affrontare l'acidità gastrica. Contemporaneamente nello stomaco viene secreto il fattore intrinseco (glicoproteina) dalle cellule delomorfe.
Nell'intestino le proteasi pancreatiche scindono il legame tra vitamina B12 e aptocorrina, permettendo il legame della prima con il fattore intrinseco. Così legata, la vitamina è pronta ad essere assorbita nell'ileo terminale, ancora complessata.
Il deficit di vitamina B12 può manifestarsi sia per un'insufficienza gastrica dovuta alla mancata secrezione di fattore intrinseco, sia per un malassorbimento a livello del tenue. La conseguenza del deficit è l'anemia perniciosa.

Ferro

La forma che viene assorbita è il ferro ferroso. La maggior parte del ferro che noi assorbiamo deriva dalla mioglobina e dall'emoglobina ingerite. Può essere assorbito sia il gruppo eme, sia il ferro libero.
L'eme, assorbito dalle cellule dell'intestino, viene poi scisso all'interno delle stesse. Esistono per l'eme dei sistemi di trasporto: esso può legarsi all'apoferritina, la quale è una forma di deposito del ferro, in equilibrio con la ferritina; quando poi esce nel torrente ematico, viene trasportato agli altri distretti corporei tramite la transferrina.

Calcio

Può passare attraverso le giunzioni intercellulari, quando con la dieta viene assunto abbondantemente, oppure può essere trasportato attivamente per via transcellulare attraverso un canale. In questo secondo caso arriverà ai capillari utilizzando un meccanismo che necessita di energia. Il metabolismo del calcio e la sua l'omeostasi sono sotto il controllo di vari ormoni; in particolare, la vitamina D ne incrementa il trasporto transcellulare , favorendo l'aumento del calcio ematico.

FISIOLOGIA DEI DISTURBI GASTROINTESTINALI

Gli esempi riportati sono di utilità per comprendere e fissare maggiormente la fisiologia normale. La fisiologia classica è stata, infatti, compresa per la maggior parte con lo studio di preparati cellulari o da animali, oppure con l'esame di persone sane o affette da malattie di deficit d'organo. Proprio lo studio di pazienti affetti da deficit ha dato una spinta nel capire la fisiologia normale.

Disturbi della deglutizione e dell'esofago

La deglutizione è un processo in parte sotto il controllo dei muscoli volontari, in parte involontario e quindi sottoposto alla muscolatura liscia. Conseguentemente il non funzionamento della deglutizione può essere dovuto alla compromissione della muscolatura scheletrica o di quella liscia e dal danneggiamento dell'innervazione di una delle due parti. Danni al V, IX, X paio di nervi cranici possono portare a paralisi della deglutizione (cfr figura sull'innervazione delle parti anatomiche coinvolte nella deglutizione). In questo caso si tratta di un danno periferico (SNP). Alcune malattie, come la poliomielite e l'encefalite, possono causare dei danni al centro della deglutizione bulbare. Si tratta quindi di danni centrali, essendo queste due malattie delle infezioni che colpiscono il SNC, portando poi a danni diffusi.
La distrofia muscolare interessa le fibre muscolari e quindi l'estrema periferia. È una malattia genetica che causa la progressiva distruzione delle fibre muscolari scheletriche. Conseguentemente colpisce la parte volontaria della deglutizione.
La miastenia grave è una malattia autoimmune diretta contro i recettori per l'acetilcolina.
Il botulismo è una malattia infettiva dovuta a una tossina che blocca il meccanismo di trasmissione neuromuscolare, tra motoneurone e fibra muscolare scheletrica,attaccando precisamente le proteine SNARE.

- A seconda della gravità della patologia, la compromissione del meccanismo della deglutizione avrà diversi gradi:assenza totale di deglutizione
- non chiusura della glottide (il cibo entra nei polmoni e non nell'esofago)
- non chiusura del palato molle (reflusso di cibo nel naso)

La causa più frequente di non funzionamento del meccanismo della deglutizione è ciò che accade nei pazienti anestetizzati, i quali mancano del controllo automatico (meccanismi riflessi). Quindi il vomito durante l'anestesia può portare l'ingresso di cibo in trachea. Questa condizione è più frequente di ciascuna delle patologie sopra riportate.

L'acalasia è una patologia dell'esofago, consistente nel fatto che lo sfintere esofageo inferiore non si rilascia durante la deglutizione (cfr tracciato dell'onda peristaltica dell'esofago). Quando l'onda peristaltica inizia nell'esofago, essa si propaga via via fino allo sfintere inferiore, il quale viene rilasciato da riflessi del plesso mienterico. Questo permette il passaggio di cibo dall'esofago allo stomaco. I riflessi mienterici vengono meno nell'acalasia, probabilmente a causa di un danno al plesso stesso nella maggior parte dei casi. Se tale disturbo non viene curato, porta alla progressiva dilatazione del tratto terminale dell'esofago poiché il cibo vi staziona più di qualche secondo (il tempo fisiologico). La risoluzione del danno viene di solito eseguita posizionando un dilatatore allo sfintere.
L'acalasia è un buon esempio per ricordare che il riflesso peristaltico è completamente a carico del plesso mienterico.

Disturbi dello stomaco

La gastrite è un'infiammazione della mucosa gastrica. Essa può essere da lieve a grave e dare luogo a ulcere peptiche. Può avere diversa eziologia:

- batterica
- abuso di alcool
- abuso di salacilati

Il meccanismo patogenetico è basato sul fatto che l'acido cloridrico può penetrare nella parete gastrica. Tra la cellule superficiali parietali della mucosa e il lume gastrico che ha ph circa di 2, esiste uno strato di muco e bicarbonato e un monostrato idrofobo che hanno il compito di proteggere le cellule stesse dall'acidità. Qualunque meccanismo interrompa questa barriera, permette la penetrazione dell'acido cloridrico tra le cellule. Si instaura conseguentemente un circolo vizioso: più le cellule restano in contatto con l'acido, più saranno quelle danneggiate. Tra queste vi sono anche le cellule parietali che secernono HCl, per cui il danno si può autosostenere, dando luogo a condizioni più gravi, ad esempio l'atrofia gastrica in cui il numero di cellule morte è elevato. Le conseguenze dell'atrofia sono l'acloridria, dovuta alla morte di cellule parietali, e l'anemia perniciosa (si ricordi che le cellule parietali sono anche responsabili della produzione di fattore intrinseco).

L'ulcera peptica è un'area escoriata, la cui principale causa è l'erosione da parte del succo gastrico. Essa può essere dovuta a una gastrite cronica con eziologia batterica da Helicobacter pylori. Questo, come altre specie di microorganismi in grado di instaurare infezioni croniche, ha elaborato nel corso dell'evoluzione dei meccanismi d'interazione con l'ospite molto interessanti dal punto di vista scientifico. Questi meccanismi ne permettono la sopravvivenza nell'ospite, causando a quest'ultimo dei danni ma non portandolo alla morte.
Nel 2005 Marshall e Warren sono stati insigniti del premio Nobel per aver isolato l'Helicobacter pylori. Essi riscontarono nella maggior parte dei pazienti con ulcera gastrica la presenza di un batterio sconosciuto nelle vicinanze della zona ulcerata. Raccolsero così biopsie da un centinaio di

pazienti e procedettero all'isolamento. Una volta isolatolo, lo chiamarono appunto Helicobacter pylori e confermarono che era presente nella maggior parte dei pazienti con ulcera gastrica, ipotizzando quindi che avesse un ruolo nella sua eziopatogenesi. Fino agli anni '80 (ovvero negli anni in cui Marshall e Warren compivano lo studio) si riteneva che tale patologia fosse dovuta allo stile di vita stressante o all'abuso di alcool o fumo. Ora si sa che queste sono concause, ma la causa principale della maggior parte dei casi è la presenza del batterio. C'è stato quindi anche un passo avanti nel trattamento dell'ulcera: i casi più gravi non trattabili con i farmaci venivano precedentemente trattati con la resezione gastrica, mentre i due ricercatori dimostrarono che l'utilizzo di antibiotici, unito al cambiamento di stile di vita, poteva rimuovere l'infezione cronica e quindi l'ulcera.
Helicobacter pylori è anche responsabile del cancro dello stomaco, derivante dall'ulcera, e di un tipo di linfoma; è quindi un agente carcinogeno. Taluni tipi di cancro dello stomaco risultano quindi prevenibili attraverso una terapia antibiotica.

Viene presentata di seguito una review di Boquet e Ricci (fisiologo di Pavia), pubblicata da Cell nel 2012.
Intoxication strategy of Helicobacter pylori VacA toxin
Helicobacter pylori è un gram negativo, classificato come carcinogeno di classe 1. Dopo averlo isolato e messo in coltura è stato prelevato il supernatante del brodo di coltura ed è stato aggiunto a colture cellulari. È stato quindi evidenziato un effetto vacuolizzante delle cellule, che indicava l'avvento dell'apoptosi. La responsabile di tale effetto è una tossina che è stata chiamata VacA (tossina vacuolante).
Le tossine batteriche sono divise in tre grandi classi:

- quelle che interagiscono con il signalling transmembrana (E. Coli, canale CFTR)
- quelle che alterano la permeabilità di membrana (inseriscono pori in membrana)
- quelle che agiscono all'interno della cellula, le tossine AB, e ne causano la morte attraverso vari meccanismi. La parte A è l'enzima vero e proprio, mentre la parte B è la chiave d'accesso alla cellula.

VacA è una tossina costituita, nella sua forma matura, da due subunità: p33 e p55. La prima – chiamata anche A – ha un'attività formante pori che sono esameri selettivi per gli anioni, in particolare per il Cl-. La p55 è chiamata anche parte B. VacA non è quindi una tossina AB classica. Oltre ad essere vacuolizzante, VacA può anche indurre l'apoptosi e inibire la proliferazione dei linfociti T (interferenza con il sistema immunitario), oltre ad avere molti altri effetti.
(cfr figura che mette a confronto meccanismo d'azione di una tossina AB classica e della tossina VacA)
Una tipica tossina AB si lega alla superficie della cellula attraverso la subunità B e viene endocitata. Passa quindi negli Early Endosomes e poi nei Late Endosomes, per poi essere tagliata nelle sue due subunità all'interno di questi o nei lisosomi. A rimane libera e attiva nella cellula. Alternativamente AB può venire trasportata per via retrograda nel Golgi e nel Reticolo Endoplasmatico, dove trova gli enzimi che scindono il legame tra le due parti e, quindi, liberano A.
La tossina VacA si inserisce attraverso la parte B nella membrana e forma un poro di sei unità. Tale poro viene poi internalizzato con un endosoma. Posto sulla membrana dello stesso, tale poro causa il passaggio di molecole tra l'ambiente interno all'endosoma e il citoplasma. Poiché i due compartimenti hanno composizione diversa, cominciano le disfunzioni. Allo stesso modo il poro può inserirsi nella membrana di altri organelli. In particolare possono inserirsi nelle membrane esterne o interne del mitocondrio, scompaginandole e causando la fuoriuscita di citocromo c. Quest'ultimo determina l'inizio della via delle caspasi e, conseguentemente, l'apoptosi.
Molti batteri hanno la capacità di instaurare un equilibrio con l'ospite, pur mantenendo un'infezione cronica. Così anche l'Helicobacter pylori che, nella maggior parte dei casi, dà una infezione

asintomatica: molte persone non hanno né la gastrite, né l'ulcera, ma sono infettate. Altre hanno l'Helicobacter pylori e anche la gastrite e l'ulcera.
L'Helicobacter pylori è un batterio neutrofilo con capacità di adattamento, ma non vive bene a ph di 2. Poiché le cellule parietali, produttrici di HCl, sono sensibili all'infezione da parte di questo batterio, la prima cosa che esso fa una volta giunto nello stomaco è di attaccarle. Così facendo esso abbassa l'acidità gastrica. Inoltre esso possiede attività ureasica, tramite cui produce ammoniaca che utilizza come sistema di tamponamento. Questo avviene quando ancora il batterio non aderisce alle cellule epiteliali, ovvero nelle prime fasi dell'infezione. Successivamente, quando l'infezione si stabilizza, esso vive a contatto con le cellule, in quella parte di muco che possiede ph di 6.
Al suo interno Helicobacter pylori possiede anche un sistema di rescue, una serie di proteine – tra cui CagA – che entrano nella cellula attraverso il sistema di ingresso. CagA viene poi fosforilata e, così attivata, inibisce le fosforilasi e conseguentemente blocca il trasporto di VacA negli endosomi e inibisce i citocromi, prevenendo l'apoptosi. Il risultato è che CagA blocca i meccanismi attraverso cui VacA manifesta la sua tossicità all'interno della cellula. Si instaura così un equilibrio: alcune cellule moriranno e altre saranno cronicamente infettate. Ne consegue una varietà anche nella sintomatologia tra pazienti infettati da Helicobacter pylori.

Disturbi del piccolo intestino

Anomalie della digestione:

- pancreatite – può essere causata dall'abuso cronico di alcool (una delle cause più frequenti)
- blocco della papilla di Vater (per la presenza di un calcolo) – può essere causa della pancreatite
- rimozione della testa del pancreas.

Queste condizioni portano a una mancanza di enzimi digestivi e, quindi, a una malnutrizione e alla steatorrea (presenza di grassi nelle feci).
Nel blocco della papilla di Vater, il liquido non può più fluire dai dotti al duodeno. Di conseguenza il tripsinogeno si accumula a tal punto che, pur essendoci un inibitore delle tripsina e in assenza dell'enzima che lo attiva, si attiva da solo e una parte di esso si converte in tripsina. Questo è un meccanismo veloce e che si automantiene: la tripsina può attivare sé stessa e altri enzimi digestivi. Ne consegue la digestione delle proteine del pancreas. Questa condizione può essere rapidamente fatale.

Malassorbimento generico – sprue: è indipendente dal pancreas,il chimo viene digerito ma non viene assorbito.
Alle nostre latitudini la più frequente tra le condizioni di sprue è l'enteropatia da glutine, che ha eziologia complessa. Esiste poi una sprue tropicale con eziologia batterica e si cura con terapia antibiotica.
Anche in questo caso si ha steatorrea, ma in questo caso si trovano nelle feci i sali degli acidi grassi. Ciò significa che i grassi sono stati digeriti, ma non assorbiti.
Un malassorbimento grave coinvolge via via proteine, carboidrati, vitamine e calcio. Il risultato è che si ha malnutrizione e denutrizione. Questo succedeva a volte nell'enteropatia da glutine, prima che se ne conoscesse l'eziologia. Oggi si cura con il cambiamento della dieta.

Disturbi del grosso intestino

Paralisi della defecazione dovuta a lesione del midollo.
L'ultima parte dell'intestino crasso, il retto, è ancora innervato dalla componente simpatica e parasimpatica, mentre gli sfinteri anali, che sono costituiti da muscolatura scheletrica, sono innervati dal nervo pudendo che è un nervo motore.
Qualsiasi interruzione del circuito riflesso può causare un malfunzionamento del meccanismo della defecazione. In afferenza le terminazioni sono sensibili alle variazioni di pressione (meccanocettori) e mandano dei segnali sia attraverso i sistemi parasimpatico e simpatico nella parte superiore, sia attraverso i motoneuroni degli sfinteri per controllare la defecazione, sia l'inibizione che il favorimento.
Nel caso di lesioni del midollo che interessano il tratto S2-S4, questi riflessi possono essere in parte o del tutto compromessi, poiché vengono sezionati le afferenze dai centri superiori – che permettono il controllo volontario sulla defecazione. L'effetto è quello di avere una costipazione. Questi pazienti possono comunque ottenere un recupero della funzione.

La **costipazione** può avere altre cause, ad esempio l'uso prolungato negli anni di lassativi. Questo causa una atonicità dell'intestino e, quindi, una peggior funzionalità della peristalsi e una più lenta progressione delle feci nel colon. Di conseguenza l'acqua viene assorbita in maggior percentuale e questo porta ad ostruzioni per difficile transito delle feci e a costipazione.
Vi sono poi cause di tipo organico, quali ostruzioni meccaniche, per presenza di tumori o aderenze di tessuto connettivo conseguenti a chirurgia, che rendono il lume meno pervio.
Classificazione delle diarree:
la maggior parte è di origine infettiva, soprattutto quelle acute; ciascun batterio e virus agisce in modo specifico, ma l'effetto finale è quello di impedire l'assorbimento di acqua e ioni oppure di incrementarne la secrezione. Es. batterio del Colera – tossicità batterica.
(ha citato solo questa NdR)

<u>Meccanismo del vomito</u>

Classicamente è causato da stimoli di tipo irritativo che interessano stomaco e primo tratto del duodeno. Questi stimoli mandano afferenze simpatiche e parasimpatiche, attraverso il nervo vago o altri nervi cranici, ai chemorecettori che si trovano nel pavimento del quarto ventricolo. A loro volta essi mandano afferenze al centro del vomito. Il fatto che la barriera ematoencefalica non sia completa a livello di questi chemorecettori, permette agli stessi di saggiare la presenza di tossine nei liquidi extracellulari. Innescando il meccanismo del vomito si intende quindi cercare di eliminare l'agente tossico.
Anche alcuni farmaci, come la morfina e l'apomorfina, la cui presenza viene rilevata nei liquidi extracellulari, causano vomito.
Nella malattia da alta montagna è invece chiamato in causa l'edema cellulare: quando si supera una certa quota l'organismo cerca di mettere in atto una serie di meccanismi omeostatiti per far fronte alla ridotta percentuale di ossigeno nell'aria. In alcune persone si sviluppa un mal di testa pesante e un vomito sostenuto per 24-48 ore. Successivamente nelle persone sane e abbastanza giovani cessa.
Il vomito è causato da un'onda antiperistaltica, ovvero contraria alla peristalsi: dal punto irritato invade il duodeno, lo stomaco e l'esofago. Poiché essa viaggia con una velocità di qualche centimetro al minuto, inizia qualche minuto prima del vomito di per sé.

Tappe del meccanismo:
1- inspirazione profonda, causata da un riflesso che permette di costituire una riserva di ossigeno necessaria in quanto durante il vomito la glottide e il palato molle saranno chiusi

2- sollevamento di ioide e laringe, che permette di tenere lo sfintere esofageo superiore aperto

3- la glottide e il palato molle si chiudono per impedire l'accesso alla trachea e al naso

4- aumento della contrazione del diaframma e degli addominali, per aumentare la pressione intragastrica – controllo da parte dei motoneuroni

5- rilascio dello sfintere esofageo inferiore per permettere il passaggio del cibo dallo stomaco all'esofago

Ciascuno di questi passaggi è controllato da un circuito nervoso. L'interruzione di uno qualsiasi di essi può causare un non funzionamento del meccanismo del vomito. Fanno parte dei circuiti componenti vagali, mi enteriche ma anche componenti di tipo motorio.
Ostruzioni gastrointestinali
Possono essere ostruzioni fisiche, come una massa tumorale, oppure possono essere date da adesioni post-chirurgiche o dovute a post-ulcera. A seconda dell'altezza dell'ostruzione, nel tubo digerente, l'esito può essere il vomito o la costipazione. Se collocata a livello del piloro causano vomito acido, perché è stato vomitato il contenuto dello stomaco. Ostruzioni collocate nella prima parte dell'intestino causano un vomito a ph basico o neutro, perché la neutralizzazione dell'acido cloridrico avviene nella prima parte del duodeno ed è, infatti, la prima cosa che viene fatta quando il bolo passa dallo stomaco all'intestino. A seconda della gravità dell'ostruzione ,che avvenga nella parte alta del tubo digerente, il vomito può essere devastante. Mentre le ostruzioni che avvengono nella parte bassa causano generalmente costipazione.

Nel Berne e Levy si possono trovare descritti i meccanismi di scambi di ioni che possono dare chiarificazioni. È importante ricordare il meccanismo di secrezione dell'acido cloridrico e la funzione dei principali ormoni (es: gastrina) e delle cellule del sistema digerente.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 22/4/2013 (1)

Lezione di Fisiologia II del 22/04/2013

Professor L. Chelazzi

Sbobinatrice: Sara Montresor

Revisore: Andrea Bissoli

[*Il professor Chelazzi elenca gli argomenti che non verranno trattati a lezione ma che sono comunque inseriti nel programma:*

- *sistema endocrino (forse apparato riproduttivo)*

- *cervelletto, gangli della base, apparato vestibolare*

- *sensi chimici*

- *sensibilità somatica*

- *parte del rene non trattata a lezione (regolazione di calcio e potassio, equilibrio acido – base)*]

Nella lezione precedente sul **RENE** sono stati trattati:

- i meccanismi di riassorbimento dell'acqua: **uno quantitativo**, finalizzato al riassorbimento di una grande quantità di acqua e soluti in modo indiscriminato, che avviene grazie a forze di natura osmotica (contraddizione interna: riassorbimento massivo grazie a forze osmotiche, ma è anche un riassorbimento isoosmotico). **L'altro è un processo più selettivo**, controllato, anch'esso guidato da forze di natura osmotica, ma in questo caso non si tratta di un movimento in regime di isoosmoticità di solvente e soluto: è cioè quell'insieme di processi che è riconducibile al concetto di separazione dei soluti dal solvente o viceversa.

- Il riassorbimento di acqua a livello del tratto discente;

- I meccanismi alla base del gradiente osmotico del parenchima midollare e di come questo sia premessa indispensabile per poter avere la produzione di urine concentrate, iperosmotiche;

- Il ruolo dell'urea;

- L'importanza dei vasa recta, del tipo cioè di vascolarizzazione che si realizza a livello della midollare

- Come, a livello dei dotti collettori, giunga sempre urina in via di formazione diluita e come si possa ottenere, a questo livello, urina a vari gradi di concentrazione (da un'urina massimamente diluita quando c'è necessità di eliminare grandi quantità di acqua o in condizioni patologiche, a un grande riassorbimento di acqua fino a produrre urina iperosmotica(Ndr Ricordo che la massima osmolarità possibile equivale a quella massima midollare), cioè fortemente concentrata. Questo si realizza quando a livello del dotto collettore (sia a livello delle sue porzioni corticali che midollari), avviene un forte riassorbimento di acqua.

- Come il continuum da urine estremamente diluite ad urine molto concentrate sia dipendente dall'ADH (*diagramma che mostra come, nel sistema tubulare del nefrone si passa da un'osmolarità di circa 300 a livello del tubulo prossimale, attraverso successive variazioni, fino all'escrezione urinaria. Si ha una biforcazione terminale che mostra due casi estremi: uno è il risultato della mancanza di ADH circolante e l'altro è invece il risultato della sua massima concentrazione.*

Al gradiente osmotico massimo indicato(1400 mOsm), si arriva forse in condizioni di estrema disidratazione, di solito si arriva al massimo intorno a 1000. Tale diagramma di biforcazione delimita uno spazio: il prodotto finale è un punto tra gli infiniti punti posti tra i due rami della biforcazione.)

- Come interviene l'ADH, legandosi a recettori specifici e avviando una cascata di eventi intracellulari che regolano la quantità di acquaporine 2 sulla membrana apicale (delle cellule, NdR)

In modo continuo e graduato, la concentrazione di ADH in circolo determina l'abbondanza di acquaporine 2 sulla membrana apicale delle cellule epiteliali; in realtà questa risposta dipendente dall'ADH è composta da due fasi e da due tempistiche perché da un lato si tratta di mobilitare verso la superficie le vescicole che contengono già acquaporine preformate e dall'altro si ha l'attivazione dei geni per le acquaporine stesse.

Dato un certo gradiente di osmolarità della midollare, il quale varia individualmente (in media può essere fino a 700 – 800, non essendo sottoposti ad uno stress di disidratazione), c'è un limite a quanto possono essere concentrate le urine in quella persona: non possono essere più concentrate dell'interstizio, del tessuto, non c'è la forza per arrivare a questo.

<u>Da cosa dipende in un dato individuo la quantità di urina escreta durante la giornata?</u>

Innanzitutto **dall'ADH**, ma anche **dalla quantità di soluto che dev'essere escreto** nelle 24 ore (somma di tutti i soluti che, in un individuo normale, si trovano nell'urina in corso di formazione e che devono essere escreti). Qualora vi siano sostanze che NON dovrebbero essere presenti nell'urina, come per esempio il glucosio, si attua la diuresi, **si accentua cioè l'escrezione urinaria <u>su base osmotica</u>**.

Il fatto che tutto il glucosio non venga riassorbito, se non ci sono difetti nei processi di assorbimento, può essere dovuto a una concentrazione troppo elevata di tale sostanza(Si supera quindi la quantità massima riassorbibile Ndr): nel momento in cui non viene riassorbito, aumenta il

volume di soluti che dev’essere escreto nelle 24 ore e questo comporta inevitabilmente un aumento di diuresi.

Tutto questo porta al concetto di **PERDITA OBBLIGATORIA DI ACQUA**: ovvero, meno di così non può essere, sulla base di una certa quantità di soluti che devono essere escreti durante la giornata; il valore medio, in un individuo in condizioni fisiologiche (che non soffra ad esempio di diabete scompensato), si considera di 600 mmol.

Anche ipotizzando un gradiente osmotico massimo, come avviene in casi di disidratazione, per eliminare 600 mmol di soluto con le urine**, il volume minimo di urina prodotto nelle 24 ore è di circa 0,5 L** , indipendentemente dall’ADH.

Il volume massimo può essere molto molto maggiore.

LA VASOPRESSINA (O ADH)

La vasopressina viene **prodotta da neuroni ipotalamici**, a livello dei nuclei sopraottico e paraventi colare, e viene liberata a livello della neuroipofisi. A loro volta questi neuroni ADH - secernenti sono sotto un controllo duplice:

- Un **controllo primario** (in quanto è il più forte, il più sensibile dal punto di vista regolatorio) che dipende da OSMOCETTORI; è tutt’ora oggetto di discussione dove si trovino e quanti siano i siti dell’organismo dove si trovano questi osmocettori. Ci sono varie strutture ipotizzate ma è ancora molto incerto, anche se sicuramente ci sono a livello dell’ipotalamo.

- Un controllo (regolazione ritenuta meno decisiva ma comunque presente) da parte del **sistema cardiovascolare**, tramite i nervi vago e glossofaringeo, cioè proveniente dai BAROCETTORI.

Un segnale quindi relativo all’osmolarità del plasma e l’altro relativo al regime pressorio, sia sul versante arterioso che venoso.

Caso esemplificativo del primo tipo di controllo: aumento di osmolarità del liquido extracellulare. Esso viene rilevato dagli osmocettori ipotalamici e non solo, con conseguente aumento di produzione e di rilascio da parte della neuroipofisi di ADH.

L’ADH a livello renale facilita il riassorbimento di acqua e quindi conserva il volume d’acqua corporea.

[*Lo schema della slide è molto semplificato e non fa vedere che in realtà a livello del rene l'ADH agisce in molti modi diversi, già trattati, NdR*]

Il secondo tipo di regolazione invece deriva dai barocettori arteriosi e venosi, anche qui [*vedere slide relativa*] con l'effetto di aumentare l'attività dei neuroni ipotalamici rilascianti ADH e producendo le stesse conseguenze.

Tutto questo può sembrare in contraddizione con un concetto trattato in precedenza, ovvero che quando si parla di regolazione di acqua ci si riferisce a una regolazione dell'osmolarità dei liquidi extracellulari; se invece si parla di regolazione dei volumi circolanti (e quindi come conseguenza anche della regolazione della pressione arteriosa) ci si riferisce ad un meccanismo incentrato sul riassorbimento del sodio.

In realtà è vero che la secrezione di ADH è soggetta a segnali provenienti sia dagli osmocettori che dai barocettori, però mentre una variazione di osmolarità di per sé produce la sua risposta principale in termini di variazione di concentrazione di ADH circolante, una risposta compensatoria a variazione pressorie, non prescinde MAI dalla regolazione che coinvolge il riassorbimento del sodio.

[*NdR: paragrafo riportato parola per parola perché il concetto che il professore voleva esprimere non era del tutto chiaro*]

Quindi, di fronte a variazioni pressorie, per esempio una DIMINUZIONE della pressione, l'aumentata secrezione di ADH, finalizzata al ripristino del volume circolante, non è mai disgiunta da una regolazione sul riassorbimento del sodio.

[*Slide con diagramma che mette in relazione la concentrazione plasmatica di ADH con i valori appena trattati, cioè*:

- osmolarità del plasma (il livello di ADH è praticamente nullo fino ad un certo valore, che cambia da individuo ad individuo, intorno a 2 e 80, per poi salire in modo molto ripido. Questo aumento molto ripido dice che si tratta di un meccanismo ad alta sensibilità): variazioni di osmolarità anche solo dell' 1 -2% sono in grado di apportare cambiamenti notevoli nella concentrazione di ADH.
- Variazioni pressorie espresse in percentuali: anche in questo caso l'ADH è quasi assente in circolo, ma stavolta c'è una certa TOLLERANZA. Infatti anche variazioni pressorie del 10% sono ancora inefficaci nel produrre un cambiamento nella concentrazione di ADH.

Nella parte inferiore della slide, sotto la sintesi dei due meccanismi regolatori, si vedono tre curve che rappresentano tre condizioni caratterizzate da un livello del volume plasmatico o della pressione

arteriosa normale, da un loro aumento e dalla loro diminuzione (una curva per ognuna di queste tre condizioni).

In pratica si afferma che la regolazione primaria mediata dagli osmocettori, seppur con sensibilità minore, è modulata da segnali provenienti dai barocettori. Si possono quindi realizzare condizioni per cui i segnali provenienti dagli osmocettori sono più o meno efficaci.

IL DIABETE INSIPIDO

L' eliminazione di volumi eccessivi di acqua con le urine si può verificare non solo quando fisiologicamente è necessario eliminare volumi di acqua in eccesso ingeriti bevendo "per sfizio" ma anche quando ci sono delle condizioni patologiche.

Una di queste si ha quando si trova nelle urine un quantitativo di glucosio che supera le capacità di riassorbimento: si parla di DIABETE SCOMPENSATO quando si ha glicosuria e invece di DIABETE INSIPIDO in questo caso; in entrambe le condizioni si ha un'aumentata diuresi.

Esiste una classe di diuretici, quella dei **diuretici osmotici**, che agisce con lo stesso principio: non vengono riassorbiti e dovendo essere escreti con le urine aumentano la quantità di soluti da eliminare (in modo mirato, poiché hanno uno scopo terapeutico), aumentando quindi la diuresi.

Il diabete insipido può essere di due tipi:

1. NEFROGENICO: per lo più è conseguenza di difetti **di natura genetica**, probabilmente ne esistono più sottoclassi, ma fondamentalmente si tratta di **deficit nei geni per le acquaporine o più frequentemente nel gene che codifica per il recettore cellulare dell'ADH**. Le cellule del dotto collettore risultano refrattarie all'ADH stesso, anche se questo viene prodotto a livelli massimali e quindi il rene non è in grado di concentrare le urine.

1. **2.** CENTRALE: abbastanza frequente in seguito, ad esempio, a traumi cranici. E' causato da un **danno ai neuroni dei nuclei ADH – secernenti.**

AZIONI DELL'ADH:

- Favorisce il riassorbimento di acqua perché aumenta la disponibilità di acquaporine sulla superficie apicale delle cellule;

- Facilita il riassorbimento dell'urea a livello dei dotti collettori e questo porta ad innalzare il gradiente osmotico della midollare;
- Facilita il riassorbimento di NaCl a livello dell'ansa di Henle, del tubulo distale e del dotto collettore.

LA CLEARANCE DELL'ACQUA LIBERA

La clearance è il quantitativo di una determinata sostanza escreto dell'unità di tempo fratto la concentrazione plasmatica di quella sostanza.

In linea generale la clearance serve per due scopi:

1. Per sostanze di cui si conosca il trattamento renale: il calcolo della clearance di permette di raccogliere informazioni sulla funzionalità del parenchima(o meglio sul numero di nefroni funzionanti.)
2. Quando invece si assume che il rene funzioni a dovere, il calcolo della clearance dice qualcosa sul trattamento renale di quella sostanza.

Lo stesso calcolo si può applicare anche all'acqua libera: per poterci arrivare prima bisogna misurare la clearance osmolare (C_{osm}), cioè qual è il volume ideale di plasma liberato dal soluto nell'unità di tempo.

Per calcolarla:

$$\mathbf{C_{osm} = U_{osm} \times V / P_{osm}}$$

[*ovvero: concentrazione di soluto nell'urina delle 24 ore per il volume di urina escreta nello stesso arco di tempo, diviso per la concentrazione plasmatica di soluto*.]

Si tratta di un volume VIRTUALE, non attinente alla realtà, liberato (in mOsmoli) nelle 24 ore.

La **clearance dell'acqua** si calcola sottraendo al volume di urine nelle 24 ore la clearance osmolare:

$$C_{acqua} = V - C_{osm}$$

Il volume di urina è la somma di questi due valori; la clearance dell'acqua può assumere valori sia positivi che negativi: se il valore è POSITIVO ($V > C_{osm}$) vuol dire che l'organismo si sta liberando di un certo quantitativo di acqua pura, cioè libera. Si tratta di un ECCESSO di acqua escreta nelle 24 ore. Sono state prodotte urine DILUITE.

Il valore può essere NEGATIV O ($V < C_{osm}$) e in questo caso significa che l'organismo ha avuto l'esigenza di risparmiare acqua e ha escreto urine CONCENTRATE.

IL BILANCIO DEL SODIO

In un individuo in condizioni fisiologiche e con un'alimentazione equilibrata, l'apporto dietetico di sodio è notevole [NdR*: circa 140 mEq/die di* Na^+ *oppure 8 gr di NaCl*] e il meccanismo fondamentale di regolazione dell'escrezione di sodio per mantenerne il bilancio in equilibrio è quello dell'**escrezione renale**.

L'**ipernatriemia**, cioè un accumulo di sodio, porta a ritenzione idrica, espansione dei volumi e ipertensione arteriosa.

N.B: In un individuo in questo stato NON trovo un aumento della concentrazione plasmatica di sodio! Infatti l'accumulo di sodio è bilanciato dalla ritenzione idrica, quindi le conseguenze non sono date da un'ipernatriemia MANIFESTA, ma un aumento dei volumi e ipertensione (sono i due segni tangibili).

In caso di i**ponatriemia** avviene il contrario.

Questi due termini vanno trattati con cautela, perché letteralmente indicano un aumento/ diminuzione della concentrazione del sodio plasmatico, ma **in realtà sono compatibili con normonatriemia: la variazione della concentrazione del sodio è accompagnata da variazioni della ritenzione idrica che riporta la concentrazione di questo ione a livelli normali.**

Il rene deve gestire notevoli quantità di NaCl, gran parte del quale è riassorbito a livello del tubulo prossimale (circa il 66 – 70%, stesse percentuali viste per il riassorbimento di acqua, poiché questo è il motore fondamentale anche per il riassorbimento di acqua a livello del tubulo prossimale).

Si ha poi un massiccio riassorbimento di sodio nella porzione ascendente spessa dell'ansa di Henle (circa il 25%) [NdR: *per ulteriori percentuali vedere slide sul riassorbimento del sodio nelle diverse porzioni del nefrone*].

L'escrezione in realtà riguarda solo una piccola quota del sodio filtrato durante la giornata.

Principali meccanismi di riassorbimento del sodio:

1. A livello del tubulo prossimale:

- **Cotrasporto del sodio con altre molecole** (aminoacidi, glucosio…): meccanismo importante per il riassorbimento di questo ione, soprattutto a livello delle prime porzioni del tubulo prossimale;
- **Antiporto sodio/protoni**;

1. A livello del tubulo distale:

- **Simporto sodio/cloro** a
- **Passaggio attraverso canali ionici** per il sodio (quantitativamente importante)

In entrambi i casi dipende tutto dalla **pompa sodio/potassio**, a livello della **membrana basilare**.

1. A livello del tratto ascendente spesso:

- **Simporto sodio/potassio/cloro** (meccanismo prevalente);
- **Antiporto sodio/protoni;**
- **Passaggio tramite la via PARACELLULARE di sodio e altri protoni;** nonostante questo epitelio sia abbastanza impermeabile, serrato, e quindi la via paracellulare non sia particolarmente facile, tale via funziona per questi ioni perché si ha un gradiente elettrochimico spiccato, che favorisce quindi il passaggio.

Bisogna però capire la **REGOLAZIONE del riassorbimento di sodio**, perché in condizioni fisiologiche ci sono molti fattori che modulano il riassorbimento di questo e di altri ioni. Un esempio è, a questo livello, il meccanismo di regolazione glomerulo – tubulare: più è alta la velocità di filtrazione glomerulare, più è reattivamente alto il riassorbimento di sodio e altre sostanze.

A livello di tutto il nefrone però, il riassorbimento di sodio è anche favorito dall'attività simpatica.

L'unico livello però di regolazione vera e propria sul riassorbimento di sodio, dove si esplica cioè un meccanismo CONTROLLATO di riassorbimento, è quello **a livello delle cellule principali del tubulo distale**, soprattutto del tratto terminale e del dotto collettore. Qui infatti avviene la regolazione da parte dell'ALDOSTERONE.

Le cellule principali sono dette così perché, mentre le altre porzioni del nefrone constano di una tipologia unica di cellule epiteliali, in queste porzioni terminali esistono tipologie diverse di cellule epiteliali con funzioni diverse.

Le **cellule principali**(che ammontano al 60 – 70% del totale) assolvono due funzioni: **regolazione del riassorbimento e dell'escrezione di sodio e di potassio.**

Ci sono altre cellule, le **cellule intercalate**, che sono di due tipi, 1 e 2 o A e B, che invece intervengono in altri meccanismi e in particolare nella **regolazione dell'equilibrio acido/base**. Quindi escrezione, riassorbimento e neosintesi di bicarbonato.

Questo meccanismo è dipendente dall'**ALDOSTERONE circolante,** prodotto dalla corticale del surrene, che agisce a livello di queste cellule favorendo:

1. La neosintesi e la posizione di pompe sodio/potassio sulla membrana basolaterale delle cellule;
2. La neosintesi e la dislocazione di canali per il sodio e per il potassio a livello della membrana apicale.

Poiché gran parte del carico filtrato di sodio è già stato assorbito quando si arriva a questo livello, la regolazione è a carico di una quota percentuale abbastanza contenuta, attorno al 2-3% del sodio filtrato, che tuttavia è un quantitativo esorbitante vista la mole notevolissima di carico di sodio filtrato durante la giornata (regolazione che avviene su un quantitativo di circa **30 grammi di NaCl nel corso della giornata**).

L'aldosterone compare nell'ambito del **sistema regolatorio renina – angiotensina – aldosterone** [NdR: *è dato per scontato che noi conosciamo bene questo sistema, quindi non vi sono spiegazioni approfondite.*]

In breve:

A partire da una proteina di produzione epatica, l'angiotensinogeno, si passa alla genesi di angiotensina I, in seguito all'intervento della renina; l'angiotensina I viene poi attivata in angiotensina II da parte dell'enzima convertasi (clivaggio di due aminoacidi) e tale attivazione avviene in corrispondenza di cellule endoteliali in gran parte dell'organismo ma in particolare a livello del parenchima polmonare.

L’angiotensina II ha varie funzioni, tra cui quella di stimolare la produzione di aldosterone da parte della corticale del surrene.

Quindi l’aldosterone viene ad essere secreto in seguito a questa cascata di eventi.

[*slide di riepilogo del sistema renina – angiotensina - aldosterone*]:

l’angiotensina II: - stimola la produzione di aldosterone;

- **interviene direttamente sulla funzione renale;**
- **agisce a livello cerebrale per aumentare la produzione di ADH**

[*slide che in parte ripete i concetti già espressi ma si sofferma su alcuni dettagli*: un aumento di angiotensina II agisce a livello della corteccia surrenale aumentando la produzione di aldosterone, che a sua volta potenzia il riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale e dei dotti collettori (aumentando la disponibilità di canali specifici per il sodio a livello della membrana apicale e potenziando il meccanismo della pompa sodio/potassio).

Il riassorbimento di sodio, se non compensato, porterebbe ad un aumento di osmolarità del liquido extracellulare ma ovviamente questo stimola l’ipotalamo e l’ipofisi posteriore (sulla quale agisce anche direttamente l’angiotensina II) **ad aumentare il rilascio di ADH.**

Se aumenta il rilascio di ADH si ha un aumento del riassorbimento, un risparmio idrico e un aumento del volume plasmatico; l’angiotensina II agisce anche a livello di altri neuroni (la cui posizione non è ancora chiara, è tutt’oggi oggetto di discussione) i quali inducono una maggiore introduzione di acqua con le bevande.

Infine l’angiotensina II agisce anche sulle resistenze periferiche, sistemiche, provocandone un aumento e quindi causando un aumento pressorio. Quindi l’effetto sulle resistenze periferiche e sul volume plasmatico concorrono a produrre un effetto “ipertensivante” dove l’aumento dell’angiotensina II può essere stato proprio una conseguenza di una situazione ipotensiva.

L’azione di vasocostrizione sistemica si realizza anche a livello del rene (ad esempio per aumento di angiotensina II e di aumento del tono di innervazione simpatica del rene), ma le variazioni sulle resistenze a livello renale sono antagonizzate localmente con il rilascio locale di **prostaglandine** e forse di **NO**, per la necessità a un certo punto di svincolare il controllo delle resistenze a livello renale e la velocità di flusso glomerulare [*presumo da quelli sistemici*, NdR].

Ovvero: **se aumentano la concentrazione plasmatica di angiotensina II e il tono simpatico, si potrebbe avere una riduzione sia della perfusione renale che della velocità di filtrazione glomerulare, che però localmente viene compensata dall’intervento, ad esempio, di prostaglandine ed NO**.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 23/4/2013 (1)

Materia: Fisiologia II e Psicologia

Data: 23/04/2013

Docente: dott.sa Elisa Santandrea

Sbobinatrice: Anna Morandini

(i riferimenti alle diapositive sono quelli appuntati a lezione, per cui potrebbero non essere del tutto precisi e saranno da verificare quando le diapositive stesse verrano rese disponibili dal docente NdR)

MOVIMENTI OCULARI DI INSEGUIMENTO LENTO

Nelle lezioni precedenti si era accennato al fatto che esistono vari tipi di movimenti oculari, tra i quali quelli di inseguimento lento. Questi sono movimenti fluidi degli occhi, utilizzati per mantenere l'immagine dell'oggetto in movimento nella regione foveale. Per garantire ciò, è necessario spostare lo sguardo con una direzione ed una velocità uguali a quelle dello stimolo, in modo da stabilizzarne l'immagine sulla retina.

Caratteristiche descrittive fondamentali di questo tipo di movimenti sono:

- Fluidità;
- Impossibilità di svolgere volontariamente movimenti di inseguimento lento in assenza di una stimolazione sensoriale di movimento. Normalmente si tratta di stimoli visivi, ma in soggetti allenati possono prodursi movimenti in risposta ad uno stimolo uditivo che si sposta. Da notare che non si tratta di un meccanismo di tipo riflesso, in quanto prendiamo la decisione volontaria di iniziare a seguire uno stimolo in movimento con lo sguardo.
- Generalmente più lenti dei movimenti saccadici (raggiungono velocità di 100°/s, anche se già 50°/s è considerata una buona velocità di inseguimento lento);

I metodi per lo studio di tali movimenti sono gli stessi già menzionati per i movimenti saccadici che vanno dall'utilizzo di una bobina sclerale a telecamere a infrarossi. Qualunque sia la tecnica utilizzata, si ottengono tracciati sia di posizione sia di velocità.

Nell’esempio seguente *[slide 2]* il compito del soggetto era di seguire uno stimolo in movimento lungo una linea orizzontale, questo per semplificare, avendo solo una componente (la orizzontale appunto) nello spazio in cui si compie il moto dello stimolo.

Lo stimolo in questione, di forma rotonda, si spostava alternativamente verso destra e verso sinistra.

La linea rossa in grafico rappresenta la direzione dello stimolo. Lo zero indica il centro della linea. In nero invece è rappresentato l’andamento dei movimenti oculari quando viene seguito lo stimolo.

A partire dalla linea verde verticale nel grafico lo stimolo visivo veniva fatto sparire, chiedendo al soggetto di continuare a muovere gli occhi come se continuasse a vederlo, compiendo lo stesso tipo di movimento.

Subito dopo la scomparsa dello stimolo, i movimenti continuano ad essere fluidi per un brevissimo lasso di tempo. Questo è rappresentato, in grafico, dal piccolo segmento di curva subito a destra della linea verde.

Il tracciato subito seguente diventa “a salti”, in quanto il soggetto è privato di una stimolazione sensoriale da seguire e quindi produce una serie di saccadi, comunque nella direzione giusta, che mimano il movimento precedente di inseguimento lento che però non può più essere prodotto in assenza dello stimolo.

Lo stesso vale per la velocità *[grafici inferiori nella stessa slide]*.

Il profilo di velocità dello stimolo nel tempo è rappresentato sempre in rosso. In nero l’andamento della velocità corrispondente del movimento oculare, che va di pari passo con quella dello stimolo.

I picchi di velocità a sinistra della linea verticale verde rappresentano piccole saccadi correttive nei momenti in cui l’occhio impegnato nell’inseguimento risulta leggermente disallineato rispetto allo stimolo.

A destra della linea verde, il profilo cambia: le saccadi sono più numerose e sono seguite da momenti di fissazione a velocità 0.

Tutto ciò sottolinea l’importanza della presenza dello stimolo sensoriale per la generazione dei movimenti di inseguimento lento.

[slide 3]

Di seguito vengono proposti alcuni quesiti iniziali.

Inizialmente l’occhio compie una saccade per raggiungere lo stimolo in movimento, una volta raggiunto lo segue in modo fluido tramite i movimenti di inseguimento lento, con la stessa velocità e la stessa direzione.

A questo punto l’immagine dell’oggetto diventa stabile sulla retina.

Se il segnale per compiere questo tipo di inseguimento fosse dovuto solo allo scivolamento dell’immagine dello stimolo sulla retina, cesserebbe una volta avvenuta la stabilizzazione.

In realtà l'occhio è in grado di continuare a seguire lo stimolo in movimento anche per parecchio tempo, di conseguenza deve esserci un altro tipo di segnale che si sostituisce a quello di scivolamento retinico che viene a mancare.

In conclusione, per iniziare il movimento di inseguimento lento è necessario lo scivolamento retinico, per mantenerlo deve insorgere un impulso diverso, extra-retinico, altrimenti l'occhio tornerebbe nello stato di riposo.

[slide 4]

Secondo una prima ipotesi il segnale che vicaria lo scivolamento retinico sarebbe il movimento dell'occhio stesso. La percezione del movimento deriva dallo scivolamento dell'immagine sulla retina o appunto dal movimento dello sguardo (cioè l'immagine dello stimolo non scivola sulla retina, ma il soggetto sta muovendo gli occhi). Questo perché il segnale di comando oculo-motorio, oltre ad essere inviato all'effettore, viene trasmesso anche al circuito che controlla il movimento oculare stesso come <u>copia efferente</u>, che è un segnale che permette il mantenersi della percezione di movimento e quindi di sostenere di conseguenza l'inseguimento lento.

[slide 5]

Lo studio in laboratorio del movimento di inseguimento lento avviene per mezzo di un paradigma conosciuto come Step-RAMP motion.

Il compito del soggetto in esame è di seguire uno stimolo inizialmente fermo, in figura rappresentato dalla linea tratteggiata. In seguito, lo stimolo compie un salto verso una posizione diversa, per tornare poi lentamente muovendosi a quella iniziale.

In figura è rappresentato il tracciato dell'occhio che si registra generalmente:

- All'inizio l'occhio comincia a muoversi con movimenti di inseguimento lento con velocità e direzione paragonabili a quelli della rampa, ovvero al percorso seguito dallo stimolo per ritornare alla posizione di partenza dopo il salto. Paradossalmente è come se si allontanasse dallo stimolo;
- Poi c'è una saccade correttiva che posiziona l'occhio sullo stimolo;
- Il movimento di inseguimento continua accompagnando lo stimolo.

Da queste osservazioni si può dedurre:

1. La latenza nei movimenti di inseguimento lento è minore rispetto ai movimenti saccadici;
2. Qual è la natura del segnale visivo di movimento che serve da input al sistema di controllo dei movimenti oculari? Potrebbe essere o la posizione nel tempo oppure la velocità e la direzione di tale velocità. Questo paradigma ci dice che si tratta della seconda ipotesi. Se fosse un segnale di posizione, il movimento lento prima della saccade dovrebbe compiersi in direzione opposta rispetto a quella registrata, ovvero avvicinarsi alla posizione reale del target. Di conseguenza il segnale è lo scivolamento retinico, quindi un segnale di direzione e di velocità.

Quindi dobbiamo distinguere una fase iniziale di movimento di inseguimento lento, che è tutta controllata dai segnali retinici di scivolamento che indicano che c'è qualcosa che si sta muovendo, e una fase "steady state" di mantenimento dell'inseguimento lento che invece si deve basare su qualche altro tipo di segnale extra-retinico, che come abbiamo visto potrebbe essere la copia efferente.

L'input di movimento che consente l'inseguimento lento, è dato dalla somma del segnale di scivolamento retinico e di quello della copia efferente derivante dallo spostamento dell'occhio.

All'inizio la componente retinica è massima, la copia efferente invece pari a zero. Poi inizia a muoversi l'occhio e con il trascorrere del tempo i contributi dei due parametri si invertono, diminuendo il primo e aumentando il secondo.

Nell'insieme questi due elementi permettono all'occhio di seguire lo spostamento dello stimolo.

[slide 6]

E' possibile continuare a seguire con lo sguardo uno stimolo in movimento anche se questo momentaneamente scompare, in modo da prevedere dove sarà?

Vedremo successivamente come poter rispondere a questa domanda.

[slide 11]

Gli effettori del sistema sono gli stessi di quelli del sistema saccadico (stessi muscoli, stessi nuclei e nervi cranici, cioè oculomotore, vestibolare e abducente).

In figura è rappresentato uno schema della circuiteria tradizionalmente associata al controllo dei movimenti di inseguimento lento. Sono stati interpretati come una specializzazione del riflesso opto-cinetico, che aggiusta lo sguardo quando lo scivolamento retinico interessa l'intera scena visiva. Questo però è un circuito semplice, di tipo riflesso, con una componente volontaria nulla.

Gli elementi, considerati fino a pochi anni fa, necessari e sufficienti sono i seguenti:

- Aree MT-MST sono quelle sensibili al movimento nel sistema visivo;
- Campi Oculari Frontali implicati nel controllo delle saccadi;
- Nuclei Pontini;
- Cervelletto.

Attualmente ci sono ulteriori regioni del cervello a cui è stato attribuito un ruolo nel controllo dei movimenti di inseguimento lento.

AREE MT – MST [slide 12]

All’interno di queste aree sono presenti i *Visual Tracking Neurons*, gli stessi che sono sensibili alla direzione del movimento.

In particolare cosa si osserva in paradigmi in cui viene chiesto all’animale di seguire gli stimoli in movimento?

Nelle aree MT sono presenti neuroni sensibili alla direzione e alla velocità del movimento, organizzati secondo una disposizione colonnare. Ognuno di questi neuroni viene attivato da una specifica direzione di movimento, verrà attivato in misura minore anche da quegli stimoli la cui direzione è simile ma non uguale alla precedente. Questo determina la codifica del movimento.

Nell’area MST il panorama è simile, ma in questo caso esiste un’attivazione dei neuroni anche in assenza di segnale di scivolamento retinico, ovvero attivati da stimoli “immaginari”.

Gli esperimenti condotti per studiare le attivazioni neuronali nelle due aree hanno prodotto i risultati indicati in *[slide 13]* .

All’animale veniva proiettato sullo schermo uno stimolo a clessidra molto grande e veniva chiesto all’animale in questione di seguire tale oggetto con lo sguardo fissandolo nel suo punto centrale (l’incrocio della clessidra) man mano che questo veniva fatto muovere.

I movimenti oculari prodotti dall’animale venivano registrati in modo da garantire una fissazione del punto di incrocio con un margine di tolleranza di circa 2°. Se l’animale si distraeva spostando lo sguardo, l’esperimento veniva interrotto.

Dal grafico che rappresenta i movimenti oculari si vede come, all’inizio del movimento dello stimolo, l’occhio compie una saccade per aggiustare la propria direzione, continuando poi con movimenti di inseguimento.

DOMANDA: Ma in questo caso il movimento di inseguimento lento non dovrebbe partire prima della saccade?

RISPOSTA: Questo è un caso un po’ diverso rispetto al precedente, sia per il modo in cui sono allineati i grafici sia per le tempistiche con cui lo stimolo comincia a muoversi (lo stimolo non fa nessun salto iniziale, a differenza del paradigma step-ramp motion visto in precedenza).

L’occhio segue lentamente questo stimolo. L’attività concomitante del neurone in MT è registrata dal grafico sottostante. In generale è abbastanza alta ma non sostenuta in maniera regolare, presenta alcuni picchi e tratti in cui sembra tornare a zero.

Ricordiamo che l’area MT risponde a segnali di scivolamento retinico, di conseguenza inizialmente tale segnale è molto forte. I momenti in cui l’attività neuronale cade a zero indicano che l’occhio è perfettamente allineato con lo stimolo o addirittura lo ha superato. In quest’ultimo caso all’MT giunge un segnale di scivolamento retinico di verso opposto al precedente e l’attività del neurone cessa.

Tale paradigma è stato ripetuto con uno stimolo analogo, ma al centro della clessidra era stato rimosso l'incrocio. L'animale doveva perciò immaginare la presenza dell'incrocio per poterlo seguire.

L'animale segue comunque bene lo stimolo, con un aumentato margine di errore.

Nei neuroni di MT non vi è risposta, quindi se non c'è un segnale vero di scivolamento retinico il neurone non è attivato.

In alcuni neuroni di MST [slide 14] invece l'attività inizia al comparire dello stimolo per poi mantenersi elevata e sostenuta durante l'intera durata dell'inseguimento. Non si registrano tutte quelle fluttuazioni tipiche dei neuroni MT. Questo induce a pensare che ci possano essere dei segnali extra-retinici in grado di mantenere questo pattern sostenuto di attività.

Di conseguenza questo tipo di neurone risponde sia a segnali di tipo retinico (scivolamento) sia a segnali di copia efferente. Ciò concorre al mantenimento dell'attività di inseguimento protratta nel tempo.

PROBLEMA DELL'APERTURA *[slide 15]*

Quando un neurone guarda il mondo è come se lo facesse attraverso una piccola finestra, corrispondente al proprio *Campo Recettivo*.

Ad esempio se lo stimolo visivo che viene proposto a tale neurone è una barra omogenea senza tessiture, disposta verticalmente, molto più lunga del suo campo recettivo, il neurone ne percepirà una minima parte.

Spostando la barra verso destra, dalla finestrina si registrerà lo stesso spostamento fino alla fuoriuscita dello stimolo dal campo recettivo.

Se il movimento della barra avviene in direzione obliqua, in alto a destra, la percezione del neurone sarà identica alla precedente (ricordiamo che lo stimolo è omogeneo e non vedo i bordi).

Di conseguenza la codifica del movimento di questo tipo di stimolo a livello del singolo neurone avviene esclusivamente nella componente perpendicolare all'orientamento dello stimolo stesso (se il movimento fosse solo verticale il neurone non percepirebbe niente fino a che non compare un bordo che sale o scende).

A livello di popolazione neuronale vi è una codifica che garantisce l'integrazione delle informazioni provenienti da tutti i neuroni che registrano vari segmenti dello stesso stimolo, in modo da percepire il movimento reale dello stesso.

Il problema dell'apertura indica come, in condizioni di informazioni incomplete o limitate, possa essere confuso il movimento locale percepito dal campo recettivo del neurone con il movimento globale dello stimolo percepito dal soggetto.

Altri esempi a riguardo sono generati da reticoli parzialmente intrecciati (Plaid?) e quello che viene definito *Barber Pole Illusion*.

In figura vediamo una serie di campi recettivi di neuroni in MT rappresentati dalle linee colorate, tra cui, tutti quelli che non cadono a livello di un bordo dello stimolo risentiranno del problema dell'apertura.

In MT la codifica del movimento, in una fase molto precoce, riflette le diverse componenti locali. Ovvero saranno attivati quei neuroni che rispondono alla componente perpendicolare del movimento della barra, determinando quella che abbiamo prima definito codifica locale.

Con il trascorrere del tempo, la risposta dei singoli neuroni si modifica, tende cioè a convergere verso la codifica del movimento globale. Acquisiscono le informazioni relative al movimento dello stimolo nel suo complesso. Questo significa che tali neuroni sono in qualche modo interconnessi.

In conclusione non solo la codifica di popolazione può risolvere di per sé il problema dell'apertura, ma grazie a connessione locali ricorrenti tutti i neuroni ad un certo punto iniziano a codificare la direzione reale del movimento globale.

Nel grafico è rappresentata la convergenza delle curve di risposta dei neuroni interessati dal movimento di uno stimolo visivo. Se il movimento globale ha una certa direzione, risponderanno quei neuroni selettivi per essa.

Le curve rappresentano la differenza tra la codifica del neurone del movimento locale e la codifica del movimento globale (perciò se la linea raggiunge lo zero le due codifiche coincidono).

Per alcuni neuroni, per esempio quelli codificanti le estremità della barra, i movimenti locale e globale coincidono. Per altri neuroni invece il movimento registrato localmente non corrisponde a quello globale.

Con il trascorrere del tempo le curve di tutti questi neuroni tendono a convergere verso la linea relativa al movimento globale.

Lo stesso pattern viene osservato nei movimenti oculari.

In questo caso l'esperimento è stato condotto mostrando una sola barra molto grande, che l'animale poteva vedere solo attraverso una finestra. All'inizio il movimento della stessa viene percepito in maniera errata, poi una serie di elementi dello stimolo come i bordi e la tessitura concorrono a far percepire correttamente il moto.

All'inizio dell'esperimento i movimenti di inseguimento lento non sono quelli necessari a seguire il movimento reale dello stimolo, ma per quello percepito. Ovvero, se all'inizio l'occhio si sta sbagliando percependo solo la componente perpendicolare del movimento della barra, gli occhi

seguiranno quel movimento, e non quello reale per cui la barra si sposta a destra e verso l'alto. Se sono presenti altri elementi (tessitura, bordi..) i movimenti oculari tornano a seguire il movimento reale dello stimolo.

In molti casi ciò che conta è il movimento percepito, non quello fisico reale. La maggior parte delle volte, i due coincidono, ma non è sempre vero.

Un'altra illusione è quella definita *MOVIMENTO APPARENTE*, tipico della televisione, in cui il rapido susseguirsi di fotogrammi statici dà all'occhio l'illusione del movimento.

Questo si verifica se l'intervallo di tempo tra un fotogramma e il seguente è adeguato.

Per un movimento apparente è possibile fare movimenti inseguimento lento.

FRONTAL PURSUIT AREA (FEF-sem)

Abbiamo visto che MT e MST codificano il movimento, danno segnali di movimento che possono essere gli input fondamentali per iniziare i movimenti di inseguimento lento.

MST inoltre fa qualcosa di più nel senso che riesce a tenere conto dello spostamento dell'occhio come ulteriore segnale, e quindi sembra abbia un ruolo non solo nell'iniziare i movimenti di inseguimento, ma anche nel mantenerli nel tempo.

Questa proprietà è molto più spiccata in altre regioni, per esempio l'area dei *Frontal Eye Fields* (FEF) responsabile dei movimenti di inseguimento lento che si chiama ***Frontal Pursuit Area* (oppure FEF-sem)**. Questa regione non è sovrapposta a quella deputata al controllo dei movimenti saccadici ma è posteriore ad essa, cioè fanno parte della stessa area ma le attività dei neuroni risultano essere differenziate. I neuroni dell'area FEF-sem sono attivi durante movimenti di inseguimento fluidi dell'occhio.

In figura *[slide 21]* sono rappresentati due tracciati che indicano la direzione preferita e quella (*meno preferita? Registrazione disturbata NdR*) per quel determinato neurone. Anche in questa regione quindi c'è selettività per la direzione di movimento. Questi neuroni si attivano quando c'è un movimento di inseguimento lento di uno stimolo. All'inizio si registra una salita molto ripida nella loro attività e con il trascorrere del tempo questa rimane sostenuta. Ciò implica la presenza di segnali extraretinici che permettono il mantenimento. Questa è l'area principale di integrazione di questi segnali. I neuroni in questione, Pursuit Neurons, non sono attivi nei casi in cui il movimento oculare che conduce allo stimolo è di tipo saccadico. Ci sono comunque altri neuroni che svolgono la funzione inversa, ovvero sono attivi durante saccadi e non attivi durante movimenti di inseguimento lento. Altri ancora, sono deputati alla codifica della posizione dell'occhio, quindi indipendentemente dal fatto che il movimento sia di tipo lento o sia una saccade vengono comunque attivati.

Le regioni frontali ricevono input dalle regioni di elaborazione del movimento, soprattutto MST, da alcune regioni parietali e dai *Supplementary Eye Fields* (quindi area premotoria).

[slide 22]

I neuroni oltre a codificare la direzione del movimento, ognuno con la propria selettività, codificano inoltre la velocità del movimento stesso. In particolare, quello che percepiscono è la velocità di movimento oculare. Se la velocità in una determinata direzione, per la quale un neurone è selettivo, va progressivamente aumentando, il neurone in questione scaricherà più intensamente.

Anche in queste regioni come per MST vi è la capacità di seguire uno stimolo immaginato.

In grafico [slide 23] sono rappresentate diverse tracce. Le due più in alto rappresentano l'attività di scarica di questo tipo di neuroni (Visual Tracking Neurons) nell'area frontale in questione, che rispondono a uno stimolo in movimento davvero presente e ad uno invece solamente immaginato. La linea chiara rappresenta la differenza statistica tra le due risposte. Si evince che tra le due attività non c'è mai differenza.

Le due linee più chiare invece rappresentano la risposta dello stesso neurone ad uno stimolo in movimento verso una direzione non ottimale. Si può concludere che c'è selettività per la direzione del movimento.

L'attività del neurone rimane sostenuta per tutta la durata del movimento, sale inizialmente e si mantiene alta. E' una codifica basata sulla velocità dell'occhio, non dello scivolamento retinico.

LESIONE DI FEF-sem *[slide 24]*

1. Deficit conseguenti sono molto più marcati di quelli dovuti a lesioni in MT o MST (che determinano problemi specialmente nella fase iniziale del movimento, e possono essere in qualche misura superati); il recupero inoltre è molto più lento e incompleto.

In particolare c'è una riduzione nell'accelerazione iniziale per iniziare il movimento e una riduzione nella velocità della fase sostenuta.

1. In tutti i casi in cui i movimenti di inseguimento lento risultano deficitari per qualche ragione, nell'individuo vengono vicariati da continue saccadi correttive, nel tentativo di seguire il bersaglio con lo sguardo. Questo si verifica solo nel caso in cui la lesione preserva le regioni deputate al controllo delle saccadi.
2. Viene perduta la capacità predittiva. Quest'ultima è anche una capacità anticipatoria, in quanto se il soggetto sa che uno stimolo visivo fermo comincerà a muoversi verso destra è in grado di anticiparne il movimento.

[slide 25]

Nei grafici in figura sono presenti linee verticali grigie che rappresentano il punto nel quale lo stimolo scompare. Inoltre le curve indicano una somma di una serie di esperimenti in cui lo stimolo

si muoveva secondo pattern diversi ad ogni prova, per cui non si poteva prevedere dove stesse andando.

Nel caso in cui, una volta scomparso lo stimolo, non sia predicibile la sua ricomparsa e il suo conseguente movimento, i neuroni mantengono una scarica di base, che cambierà solo alla ricomparsa dello stimolo stesso.

Nel caso invece in cui, una volta scomparso lo stimolo, sia possibile prevedere ove questo riapparirà e la sua direzione, i neuroni scaricano anche se lo stimolo non è presente. Lo sguardo in questo caso, contrariamente al precedente, tende a spostarsi nella direzione giusta di riapparizione dello stimolo.

Questa attività predittiva è direzione-specifica. Cioè i neuroni che scaricano in risposta allo stimolo immaginato saranno solo quelli selettivi per la direzione del movimento di quello stimolo. Quelli invece che presentano altri tipi di selettività potranno essere addirittura inibiti a seguito della ricomparsa dello stimolo nella direzione da essi non preferita.

NUCLEI PONTINI

Tre nuclei pontini sono in particolare implicati in questo sistema:

- Nucleo Pontino Dorso-Laterale;
- Nucleo Pontino Dorso-Mediale;
- Nucleo Reticolare Tegmentale Pontino.

Tutti questi veicolano le informazioni dei segnali di movimento soprattutto da MT e MST, verso il Cervelletto. Quest'ultimo sarà poi responsabile di comunicare con i nuclei oculo-motori.

Ricevendo segnali di copia efferente e di scivolamento retinico possono essere considerati come una stazione di convergenza e smistamento di questi input.

-

CERVELLETTO

Nel Cervelletto vi sono due regioni importanti in questo sistema:

- Paraflocculo Ventrale;
- Verme Cerebellare.

Nel **Paraflocculo** le cellule di Purkinje codificano la velocità dell'occhio e la codificano anche quando l'immagine risulta stabilizzata sulla retina. Quindi questi neuroni sembrano responsabili del mantenimento del movimento di inseguimento lento e sono informati della copia efferente e del comando oculo-motorio.

In alcuni di questi neuroni è possibile registrare un fenomeno che consiste in un aumento di scarica in corrispondenza delle variazioni di velocità. Questo fenomeno potrebbe essere associato ad una

regolazione continua della velocità da parte di queste cellule, determinando una sorta di adattamento. Concorre a generarlo anche il segnale di scivolamento retinico, che è un input per "ricalcolare" la velocità.

[Ciò si rende necessario in quanto, in natura, gli stimoli visivi difficilmente avranno un movimento sempre costante, ma subiranno accelerazioni e decelerazioni. Il sistema visivo deve continuamente aggiustare la velocità dei movimenti oculari per seguire il suo bersaglio.]

Non è ancora chiaro se l'aumento di scarica di tali neuroni è causa o effetto della variazione di velocità. L'ipotesi più accreditata, per ora, è che ne sia la causa.

Nel **Verme** Cerebellare ci sono cellule che rispondono a combinazioni di segnali visivi, di velocità dell'occhio e di velocità della testa. Questo è dovuto a connessioni con il nucleo vestibolare. Avviene una sorta di integrazione dei segnali che indicano cosa succede a livello dell'occhio e della testa, in quanto i movimenti a carico dell'uno e dell'altra devono essere coordinati per poter seguire lo stimolo visivo.

Si pensa che anche questa regione abbia un ruolo nel controllo delle variazione di velocità.

[slide 29]

In questa slide viene mostrata la circuiteria aggiornata delle regioni implicate nella genesi dei movimenti di inseguimento lento.

Rispetto a quanto detto fin qui, si sono molte altre regioni che si pensa abbiano un ruolo.

Da qui in avanti saranno cose molto incerte, in quanto si sa poco riguardo la maggior parte delle regioni in esame e per alcune di esse non è chiaro se abbiano o meno un ruolo effettivamente.

SEF (Supplementary Eye Fields)

Come nelle saccadi, hanno un ruolo di controllo, in questo caso sembrano avere un ruolo simile a quei neuroni con attività predittiva dei FEF. Questi scaricano per movimenti di inseguimento lento anche in assenza dello stimolo quando è predicibile dove questo si sposterà.

Aree Parietali (LIP)

Come visto nelle lezioni precedenti, queste avevano un ruolo duplice per i movimenti saccadici, uno attenzionale di selezione e uno di mappa spaziale.

In questo caso invece sembra che ci sia una grossa componente di segnali extraretinici che modulano l'attività di queste aree. Consentono di avere una mappa di riferimento spaziale non legata all'effettore specifico ma che tiene conto di più elementi. Sembra che informino di queste relazioni spaziali le altre regioni in modo da coordinare i movimenti di occhio e testa (per esempio).

COLLICOLO SUPERIORE [slide 32]

Sembra che anch'esso abbia un ruolo, seppur solo per una minima regione rostrale, di individuazione e selezione del bersaglio per procedere al movimento di inseguimento lento.

Secondo alcune interpretazioni sembra che per dare l'avvio a questo sistema di inseguimento sia necessaria una saccade preventiva di selezione.

SUBSTANTIA NIGRA PARS RETICULATA

Sembra che anche questa abbia una qualche forma di controllo sul movimento di inseguimento lento, di carattere inibitorio.

È ancora in forma di ipotesi, in quanto a riguardo si sa molto poco. Soprattutto non si sa se ci sia una qualche attivazione del nucleo caudato, non è mai stato studiato.

Le saccadi sono molto accurate per quanto riguarda il punto d'arrivo, contrariamente al movimento di inseguimento che è molto meno preciso. Inoltre le saccadi sono sempre riproducibili perfettamente, mentre il movimento di inseguimento è influenzato anche dal contesto (assunzione di sostanze, stanchezza del soggetto..).

Perché vi siano queste differenze tra i due tipi di movimento non è ancora chiaro.

Inoltre tra saccadi e movimento di inseguimento lento devono avvenire continue integrazioni per far fronte a variazioni, specie se brusche, nel movimento/velocità dello stimolo visivo, nonostante non si sappia ancora come ciò avvenga e con quali tempistiche.

NOT (Nucleo del Tetto Ottico)

Ritenuto una via rapida del controllo dei movimenti di inseguimento.

Nucleo dorsale del rafe

Le **cellule omnipausa** sembra abbiano anch'esse un ruolo nei movimenti di inseguimento lento. Questo è il motivo per cui sembra plausibile un coinvolgimento della Sostanza Nigra nel controllo motorio in questione, in quanto come queste cellule eserciterebbero un controllo di tipo inibitorio.

In figura vediamo una rappresentazione di quello che avviene per quanto riguarda le saccadi: la posizione dell'occhio all'inizio e il suo successivo salto. Contemporaneamente le cellule omnipausa scaricano mantenendo poi una scarica sostenuta fino ad interrompersi appena prima della saccade, riprendendo l'attività una volta conclusasi per ripristinare la fissazione.

Nel caso dell'inseguimento lento ciò che accade è un po' diverso. Le cellule omnipausa non sono mai del tutto silenti, mantengono una seppur minima attività. Interrompono la loro scarica solo in corrispondenza delle saccadi di aggiustamento.

La teoria interpretativa di questo comportamento è controversa, in quanto, a differenza del caso precedente in cui tali cellule erano coinvolte nella inibizione dei movimenti saccadici, qui mantengono sempre una certa attività.

Per quanto riguarda le sostanze reticolari (paramediana pontina, medioencefalica), i due sistemi risultano sovrapposti. Si pensa che in queste regioni vi siano neuroni che si occupano esclusivamente di saccadi, altri solo di inseguimento lento e una terza popolazione invece che si occupa di entrambi i tipi di movimento.

I neuroni Burst Long Lead, discussi nella lezione precedente, sembra siano condivisi tra i due sistemi. I neuroni Burst eccitatori del motoneurone invece sono specifici per le saccadi. I cosiddetti Pursuit Neurons sembra siano quelli deputati al movimento lento.

In conclusione, le cellule omnipausa potrebbero svolgere un ruolo di controllo su entrambi i sistemi. Specificamente nel caso dell'inseguimento lento, più che trattarsi di un controllo strettamente inibitorio, sarebbe una diminuzione dell'attività (come precedentemente discusso, mantengono sempre una attività di base eccetto che in corrispondenza dell'insorgenza di una saccade).

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 24/4/2013 (1)

Sbobinatore: Matteo Morini

Revisore: Agnese Bortolato

Professore: Chiara Della Libera

24/04/2013

L’ORGANIZZAZIONE DEL MOVIMENTO

Introduzione:

Il movimento può essere organizzato e codificato da sistemi che sono gerarchicamente organizzati, però a

livello di alcune regioni di organizzazione ci possono essere dei sistemi che lavorano in parallelo.

I primi studiosi che hanno affrontato la codifica nervosa del movimento, l’avevano subito concettualizzato

come lo scopo ultimo di tutta l’elaborazione che avviene nel sistema nervoso, perché quello che noi

dobbiamo fare per avere un’esistenza efficiente ed essere efficaci nel nostro ambiente è interagire con

l’ambiente per ottenere quello che ci serve, per soddisfare i bisogni che di volta in volta emergono nel

nostro organismo; quindi gran parte del sistema nervoso è dedicata a mettere in atto comportamenti e

si vedrà che anche a livello della corteccia cerebrale ci sono regioni molto vaste che sono coinvolte nella

pianificazione e nella messa a punto di atti motori.

Quindi parlando di movimento possiamo parlare di situazioni molto diverse tra loro, situazioni che

richiedono di essere molto attivi, dinamici, fare gesta sportive, come fare salti molto alti. Sono cose

che richiedono anche di avere un certo livello di expertise: infatti sappiamo che gli atleti che si allenano

molto riescono ad ottenere molto di più dal loro corpo, in termini di movimento, rispetto a una persona

normale che non si è mai sottoposta a determinati training. Questa expertise vale non solo per

chi deve compiere gesta particolarmente vigorose, ma anche per chi usa i movimenti per compiere

gestualità più delicate ma che richiedono un alto grado di precisione: ad esempio chi suona uno

strumento musicale ha ben presente che tutte le dita devono essere controllate in maniera indipendente

l’una dall’altra. Un tipo di movimento molto importante, nel quale generalmente siamo tutti esperti,

è il movimento oculare, che ci permette di raccogliere il più possibile le informazioni rilevanti per

l’elaborazione che dobbiamo fare, mentre tutti gli altri tipi di movimento sono più utilizzati per agire, interagire, cambiare l’ambiente circostante.

TIPI DI MOVIMENTI

I tipi di movimento si possono dividere in 3 grandi categorie.

- Da un lato ci sono i **movimenti volontari**, che vengono iniziati generalmente per raggiungere uno scopo;

sono composti da una serie di azioni, una sequenza di atti motori che ci permettono di ottenere uno scopo, es.

il raggiungimento con la mano di un oggetto che sta nell’ambiente. Possono essere una sequenza di comportamenti di cui

possiamo anche non essere completamente consapevoli: cioè movimento volontario non vuol dire che è un

movimento di cui di ogni attimo dobbiamo monitorare l’andamento; queste sono sequenze che avvengono

in modo abbastanza automatico e sotto il nostro livello di consapevolezza. Quello di cui di solito siamo

consapevoli è l’obiettivo nel fare una determinata azione. In generale questi movimenti volontari vengono

rappresentati nel sistema nervoso inizialmente sotto forma di scopi, goals, quindi in modo molto astratto.

Infatti stessi obiettivi possono essere ottenuti anche attraverso azioni che possono essere diverse,

es. per spingere una palla lontano da me posso usare parti del corpo diverse, a seconda della posizione del

corpo in un determinato momento.

Una volta che viene stabilito l’obiettivo, tutte le operazioni che vengono pianificate di seguito tengono

conto di quello scopo e di varie altre informazioni, come la postura di quel dato momento e lo stato del corpo,

per implementare lo schema più adatto.

- Altri movimenti, che gerarchicamente hanno un livello un po’ più basso, sono soggetti a un certo tipo di

controllo volontario ma poi vengono attuati in una maniera abbastanza stereotipata. Sono **i movimenti**

ritmici; in genere si parla anche di “pattern motori”, cioè movimenti che vengono eseguiti attraverso

sequenze autonome di movimenti. Questi pattern motori, movimenti che hanno generalmente anche un

andamento ritmico, vengono controllati e gestiti in modo autonomo da strutture che si trovano nel midollo

spinale oppure nel tronco encefalico, a seconda di quali siano gli effettori che devono essere controllati,

(muscoli della faccia, del corpo, …).

Un tipico generatore di pattern motori è quello responsabile della locomozione; questi circuiti si

trovano nel midollo spinale e permettono la generazione di pattern motori alternati che sono tipici della

locomozione. Altri tipi di movimenti ritmici possono essere quelli coinvolti nel volo degli uccelli oppure nel

controllo della respirazione, della masticazione e della tosse.

- Il livello più basso ancora è rappresentato dai **movimenti riflessi**. Questi movimenti non possono

essere controllati volontariamente. Quindi mentre i movimenti di tipo ritmico possono essere controllati

volontariamente, nel senso che una volta che le strutture spinali generano l’attività necessaria per

mantenere in atto i movimenti di locomozione, noi possiamo volontariamente decidere di interrompere

questi movimenti oppure di iniziare a farli, i movimenti riflessi non possono essere controllati

volontariamente: quindi una volta che viene eccitato un riflesso generalmente questo si esplica nel

modo stereotipato. Si tratta di una risposta stereotipata e non molto modulabile che è innescata in

maniera automatica da uno stimolo sensoriale: quindi la presenza di questo stimolo sensoriale influisce

immediatamente sulla risposta e, ammesso che lo stimolo abbia una determinata intensità e determinate

caratteristiche, si vedrà la risposta riflessa evocata. Anche se i movimenti riflessi possono essere controllati

e organizzati in modo autonomo dai circuiti che si trovano sempre nel midollo spinale o nel tronco

encefalico (cioè questi circuiti recepiscono gli input sensoriali e innescano subito la risposta stereotipata),

normalmente questi circuiti sono pesantemente controllati da input che vengono dall'alto (tronco

encefalico, corteccia cerebrale) e l'attività può essere variata a seconda dello stato o della volontà del

soggetto. Sono adattabili ma non sono controllabili: la risposta avviene comunque, però può esserci una

sorta di modulazione.

PROGRAMMAZIONE

L'output motorio è proprio il prodotto di elaborazioni centrali che ci portano ad interagire con l'ambiente;

il segnale che genera il movimento è caratterizzato dall'attivazione di una cellula nervosa, che nel suo

ultimo tratto si tratta di un neurone motorio, che con la sua attività influenza direttamente la contrazione

e l'attività delle fibre muscolari. Quindi l'output motorio consiste in un segnale elettrico che, una volta

raggiunta la fibra muscolare, ne cambia la conformazione innescando fenomeni di contrazione.

Questo segnale scaricato dal motoneurone deriva da altre computazioni che sono state elaborate in altri

centri che si riferiscono a degli input sensoriali; quindi la manifestazione di un comportamento motorio è

generalmente innescata dall'integrazione di informazioni sensoriali provenienti dall'esterno o dall'interno

(da recettori che monitorano un cambiamento dell'ambiente interno dell'organismo) .

Queste informazioni vengono poi utilizzate per dare origine a **trasformazioni sensomotorie**: quindi i sistemi

nervosi che si occupano di gestire il segnale motorio trasformano questi input sensoriali in un codice che va

ad influenzare l’attività contrattile dei muscoli.

Tra le **informazioni sensoriali** che influiscono sull’attività motoria ci sono quelle **estrinseche,** relative

all’ambiente esterno (es. si può utilizzare la codifica visiva spaziale della posizione di un bersaglio per

generare quelle attivazioni muscolari che sono necessarie per andare a raggiungerlo), e in combinazione

quelle **intrinseche**, interne al corpo (es. informazioni sullo stato del proprio sistema motorio, articolare,…).

Le informazioni intrinseche si possono suddividere in 2 famiglie: le **informazioni cinematiche**, relative ad esempio

alla posizione della mano nello spazio rispetto all’oggetto bersaglio, alla traiettoria che il movimento deve

seguire, al cambiamento che sarà nel grado delle articolazioni che devono essere utilizzate per raggiungere

lo scopo (caratteristiche che aiutano a stabilire la geometria del movimento che deve essere compiuto); le **informazioni**

cinetiche, relative a qual è la forza generata durante la contrazione (per esempio usando una forza troppo

elevata, il braccio può ritrovarsi in una posizione non corretta rispetto al bersaglio).

ORGANIZZAZIONE GERARCHICA

Questi tre tipi di movimento stanno tra loro in una relazione gerarchica. Alla base di questa piramide

(risposte più semplici) ci sono le risposte riflesse, che vengono innescate da trasformazioni sensomotorie

molto semplici: uno stimolo sensoriale causa direttamente un output motorio e non c’è bisogno

di input da altre aree (corticali, sottocorticali, …) anche se può avvenire una modulazione. Invece il

movimento volontario comprende molti stadi di elaborazione; per esempio nella corteccia cerebrale ci sono

moltissime aree che partecipano alla pianificazione del movimento e che hanno un ruolo decisionale sul

tipo di meccanismo che deve essere messo in atto per raggiungere uno scopo.

Un aspetto molto importante è che, anche se il controllo volontario richiede operazioni molto più

complesse, alla fine l'esecuzione dei gesti motori avviene grazie agli stessi meccanismi che autonomamente

sono in grado di governare le risposte riflesse. Quindi possiamo pensare come ad un sistema modulare

dove ci sono moduli di base che autonomamente riescono a mettere in atto delle risposte riflesse,

ma che rappresentano comunque quel substrato nervoso che viene modulato e utilizzato al bisogno

dall'organizzazione del movimento volontario per eseguire i movimenti volontari.

Quando si parla di movimento volontario, non si concettualizza il movimento come uno specifico pattern

di contrazioni muscolari specifiche, ma vi è un tipo di rappresentazione più concettuale e quindi si parla più

di azioni motorie in termini schematici. Questa immagine [diapositiva] viene spesso utilizzata come una

dimostrazione dell'**equivalenza motoria**; la scrittura infatti corrisponde ad una tracking di movimenti

della nostra mano: noi abbiamo internalizzato dei movimenti che dobbiamo fare per ottenere

un determinato risultato e generalmente in una stessa persona la calligrafia è costante di caso in caso;

questo dimostra che i gesti che sono rappresentati per scrivere ciascuna parola sono rappresentati in modo

molto radicato. Questi gesti, queste sequenze, sono rappresentate però ad un livello che non comprende

la sequenza specifica di muscoli e articolazioni che sono interessati dallo specifico movimento che viene

fatto. In quest'immagine si vede che, anche se la precisione cambia da una riga all'altra, in realtà la calligrafia

è molto simile; quello che cambia da un caso all'altro è il modo in cui il soggetto ha scritto

questa frase. Nel primo caso la scritta è stata compiuta con la mano destra; nel secondo caso con la mano

destra con il polso immobilizzato e quindi senza la possibilità di ruotare il polso; nell' ultimo caso con il

piede: quindi sono utilizzati muscoli completamente diversi, ma lo schema motorio evidentemente è lo stesso

perché le lettere sono scritte con lo stesso modo; nel terzo caso con la mano sinistra, quindi un effettore

dello stesso tipo ma controlaterale; nel quarto caso la penna è tenuta tra i denti, e si vede che anche in

questo caso la rappresentazione centrale di queste sequenze motorie non ha a che fare con l'effettiva

messa in pratica di questi movimenti.

FEED-BACK E FEED-FORWARD

[diapositiva]Quando il movimento volontario viene implementato, si è visto che ci sono diversi sistemi

che permettono di controllarne l'efficacia: generalmente c'è una rappresentazione centrale di qual è

l'obiettivo. L'obiettivo è quello di sollevare la pallina che si sta tenendo in mano; questo obiettivo, che

viene poi tradotto in una sequenza di contrazioni muscolari che devono mettere in atto questo movimento,

viene inviato ai sistemi motori che poi lo mettono in pratica. Tuttavia questi sistemi di

pianificazione del movimento inviano anche una copia dell'output, che è una sorta di efference copy (un'efferenza identica

all'output motorio) che viene inviata a un sistema che permette di simulare internamente quale sarà l'esito

di quei comandi motori; questo controllo interno, attraverso un modello che viene chiamato "forward"

perché è una simulazione che permette di anticipare quale sarà l'effetto dell'azione prodotta, permette

poi di ottenere una rappresentazione interna del risultato ed eventualmente di verificare se

quell'output, che è appena stato inviato ai sistemi motori e quindi è già in corso di applicazione, davvero

darà il risultato che era stato concepito. Il comportamento che viene predetto può essere uguale a

quello desiderato e quindi verosimilmente l'esito del movimento sarà corretto.

Però ci possono essere casi in cui il sistema si accorge che c'è una discrepanza tra il movimento desiderato

e l'output che è stato inviato: il sistema già si accorge, mentre il movimento è in esecuzione, che c'è

stato un problema (ad esempio di calcolo), per cui quel movimento non va bene così com'è, e quindi si comincia già a

calcolare qual è la correzione che dovrà essere apportata per correggere il tiro.

Quindi i movimenti possono essere controllati attraverso meccanismi che possono essere di due tipi: un

meccanismo è di **feed-forward**, appena visto, ma l'altra parte, quella che permette poi di regolare l'output

motorio sulla base dell'errore che è stato calcolato, è di tipo feed-back.

Nel feed-forward ci sono dei sistemi che permettono di predire quale sarà il risultato e di indovinare quale sarà l'esito,

sulla base di un'efferenza identica all' output motorio inviato ai sistemi motori; questi sistemi a feed-forward vengono utilizzati soprattutto

per pianificare in anticipo il movimento sulla base di

qualcosa che sta succedendo all'esterno: ad esempio se io devo prendere una palla che sta arrivando verso di me,

io devo utilizzare informazioni visive e spaziali per vedere dov'è la palla in quel momento, per calcolare

dove si troverà nel momento in cui io sarò in grado di prenderla e quindi sulla base di queste informazioni

anticipare la posizione della palla mettendo la mano nel posto giusto. Questi controlli a feed-forward

si dicono anche "**a circuito aperto**" perché appunto non comprendono un feed-back sensoriale, ovvero

comprendono solo la fase di anticipazione rispetto al movimento, e quando si è compiuto il movimento

corretto il meccanismo termina di lavorare. Sono meccanismi di controllo che vengono utilizzati per

compiere movimenti particolarmente veloci e quindi per un controllo di tipo balistico (sono

movimenti di tipo balistico, veloci, che una volta innescati partono e

semmai l'accuratezza di questi movimenti ormai partiti verrà aggiustata con degli altri

movimenti secondari). Quindi durante la pianificazione del movimento l'uso esclusivo di modelli a feed-

forward permette soltanto di fare di tutto per mettersi nelle condizioni di ottenere risultati migliori sulla

base delle stime che vengono fatte però internamente.

Il controllo a **feed-back** è invece una possibilità che consente, dopo che è stata messa in atto un controllo

anticipato di tipo feed-forward, di raccogliere informazioni sensoriali sull' esito dell'azione e di usare queste

informazioni per regolare il movimento anche durante il suo svolgimento. [diapositiva] La prima parte è

esattamente la stessa, vi è soltanto un'aggiunta al sistema che permette di calibrare il movimento che deve

essere fatto per avere risultati migliori.

Ad esempio: ho visto che un mio amico stava sollevando questa pallina da ping pong e lo faceva con facilità.

Provo anche io con una pallina identica: nel mio stato desiderato immagino di sollevarla prevedendo

il movimento sulla base di quello che so essere il peso della pallina da ping pong, sulla posizione delle

articolazioni, ecc. Però una volta presa la pallina, mi accorgo in quel momento che la forza che avevo

generato per questa contrazione non è sufficiente perché questa pallina è piena di piombo; quindi questa

situazione permette di avere un messaggio di errore, perché il movimento così come era partito non può

mettere in atto l'obiettivo. Questi segnali sensoriali che fanno percepire il peso dell'oggetto vanno poi

a cambiare i meccanismi di implementazione del movimento, generando una sorta di segnale

di errore in strutture che hanno un ruolo di comparatore (che hanno cioè informazioni su come avrebbe

dovuto essere il movimento, e ricevono un segnale di errore che dice che c'è una discrepanza tra ciò che era

desiderato e ciò che è osservato realmente) e che quindi generano un aggiustamento.

Questi meccanismi a feed-back, che permettono di mettere in pratica degli aggiustamenti rispetto all'errore

che è stato osservato, vengono definiti da quello che è il loro **gain** (guadagno), che rappresenta l'entità

della correzione che viene messa in atto. Quindi, una volta che io osservo una discrepanza di 50 (unità

immaginarie), per esempio, questi meccanismi possono avere un gain molto alto e fare una correzione

di 45-50, una correzione perfetta rispetto all'errore che è stato riscontrato, oppure invece il guadagno

può essere più basso. In generale i nostri meccanismi di feed-back ci permettono di controllare il nostro

movimento con un guadagno relativamente basso; questo perché queste elaborazioni avvengono mentre il

movimento è ancora in atto, e quindi, nel tempo necessario per queste calibrazioni, la situazione può

essere mutata. Infatti operare una correzione perfetta dell'errore riscontrato al tempo 0 può non avere senso al

tempo 1, perché la situazione di base è cambiata. Questi controlli a feed-back si dicono anche a "**circuito**

chiuso" perché permettono di ottenere continuamente input relativi all'azione che viene messa in atto,

richiedono del tempo (quindi i movimenti balistici non vengono controllati in questo modo), e questa correzione è calibrata,

sempre proporzionale all'errore riscontrato. E' nel feed-back control che si aggiunge questa componente di

verifica.

<u>Domanda</u>: A che cosa serve il feed-forward?

Il feed-forward rappresenta un meccanismo di controllo anticipatario: permette di pianificare il movimento

sulla base di quello che si prevede debba succedere a breve. Cioè nel momento in cui viene inviato un

segnale motorio, questo segnale è già aggiustato sulla base di informazioni che permettono di predire il

futuro. Ad esempio per prendere una palla che sta arrivando, io devo calcolare già dove sta per arrivare la palla, dove

devo mettere la mano, come la devo posizionare, qual è la forza con cui il braccio dovrà trattenere la

palla. E' un controllo di tipo predittivo. L'input sensoriale (palla in arrivo) c'è, manca invece il feed-back

sensoriale (palla tocca la mano). L'input sensoriale serve per l'anticipazione e può essere controllato dalla

conoscenza anticipata, cioè anche in assenza di input sensoriale l'esperienza con una particolare situazione

permette di modulare questo tipo di meccanismo.

Rispetto alla trasformazione sensomotoria, qui c'è un elemento predittivo sul movimento che viene

operato (è un qualcosa che si aggiunge): è come se internamente esistesse una rappresentazione del

movimento, una volta che è già stato compiuto.

ORGANIZZAZIONE SERIALE E IN PARALLELO

I movimenti sono determinati da sistemi che sono organizzati in maniera seriale ma anche in parallelo.

Tra le regioni del sistema nervoso che contribuiscono fortemente al controllo del movimento abbiamo nella

corteccia cerebrale la corteccia motoria primaria, le cortecce premotorie, regioni del lobo parietale che

partecipano alla pianificazione dei movimenti; i gangli della base; il cervelletto che è in stretta relazione

con regioni corticali; regioni nel midollo spinale e nel tronco encefalico che mediano movimenti riflessi e

pattern motori.

UNITA' MOTORIA

L'unità motoria è l'unità di base nel controllo motorio perché è rappresentata da un motoneurone e

un gruppo di fibre muscolari che innerva; ogni motoneurone innerva diverse fibre muscolari, però ogni

fibra muscolare riceve solo input da un motoneurone. La dimensione delle unità motorie può variare: il

numero di fibre muscolari che vengono innervate da un singolo motoneurone può cambiare (<5-

1000). La dimensione dell'unità motoria dà l'idea del grado di precisione che è richiesto nel controllare

un determinato muscolo: le unità motorie più piccole si trovano nei muscoli che governano i movimenti

oculari, che devono essere controllati in maniera particolarmente attenta e calibrata, invece le unità

motorie molto grandi si trovano a controllare muscoli che sono ad esempio nella gamba,dove l'enfasi è più sulla

potenza e sulla forza di contrazione piuttosto che sul controllo preciso.

Il reclutamento di unità motorie diverse durante l'esecuzione di movimenti risente di alcuni principi. Un

principio è quello della dimensione: all'interno di ogni muscolo si trovano unità motorie di dimensioni

diverse e durante la contrazione muscolare si vede che per prime sono attivate

unità motorie più piccole, mentre quelle più grandi vengono reclutate soltanto successivamente.

Non esistono regioni di muscolo che appartengono tutte alla stessa unità motoria, ma le fibre muscolari che

fanno parte di una stessa unità motoria sono intercalate all'interno del muscolo.

Organizzazione dei motoneuroni nel midollo spinale

I corpi cellulari dei motoneuroni che controllano le unità motorie sono **nel corno ventrale** del midollo

spinale. Nel midollo spinale sono organizzati molto precisamente tra loro i corpi cellulari di motoneuroni

che controllano unità motorie diverse ma appartenenti allo stesso muscolo; questi vanno a formare i

cosiddetti "**nuclei motori**", che hanno un'organizzazione colonnare/longitudinale rispetto allo sviluppo del

midollo spinale. Nuclei motori diversi controllano muscoli diversi.

Nell’immagine [diapositiva] c’è una stilizzazione, in realtà ciascun corpo cellulare all’interno del midollo

spinale ha un’elevata arborizzazione dendritica che gli permette di essere in relazione con diverse altre

unità motorie.

All’interno del midollo spinale i nuclei motori che controllano muscoli diversi sono organizzati nelle corna

ventrali secondo **un’organizzazione di tipo somatotopico**, ovvero in regioni vicine si trovano nuclei

motori che controllano muscoli vicini nel corpo; inoltre nella zona mediale si trovano nuclei motori

che governano muscoli assiali/prossimali, lateralmente ci sono nuclei motori che sono responsabili della

contrazione delle regioni distali degli arti. Inoltre i nuclei motori nella porzione dorsale delle

corna ventrali controllano i movimenti dei muscoli flessori e i nuclei motori in posizione ventrale

controllano gli estensori.

Oltre ai **motoneuroni α** si trovano altri tipi di neuroni all’interno del midollo spinale:

- **interneuroni locali**, che mettono in relazione cellule nervose in regioni vicine del midollo spinale;

- **neuroni propriospinali**, che sono interneuroni che mettono in collegamento porzioni del midollo spinale

molto distanti tra loro e sono coinvolti in un’attività di coordinazione più estesa (es. controllo posturale)

- **neuroni di proiezione**, che proiettano informazioni

Classificazione delle unità motorie

Le unità motorie si possono suddividere in diverse tipologie sulla base di alcune

caratteristiche legate alla funzionalità. Durante l’attività di contrazione muscolare, più unità motorie sono

attive più forte è la contrazione esercitata e anche l’intensità della scarica dei motoneuroni; però ci sono 3

caratteristiche che influenzano la contrazione muscolare.

1. **Velocità di contrazione**

La velocità con cui un'unità motoria riesce a generare nelle sue fibre muscolari la forza massima di

contrazione, si misura come la distanza in termini di tempo tra l'input eccitatorio proveniente dal

motoneurone e il picco nella risposta di contrazione massima nella fibra. In base a questa caratteristica si

possono distinguere le unità motorie veloci (**fast twitch**, FT) e lente (**slow twitch**, ST).

Qui [diapositiva] abbiamo due esempi di due unità motorie diverse. È mostrata la forza prodotta dalla

contrazione muscolare all'interno della fibra motoria, ne possiamo valutare la distanza in relazione al

momento in cui si osservano i potenziali d'azione nel motoneurone da cui questa fibra motoria riceve

l'input nervoso. Qui possiamo vedere come cambia la forza durante la contrazione muscolare e in questa

variazione possiamo osservare anche qual è il momento in cui si raggiunge il picco. Questo picco nell'unità

motoria 1 viene raggiunto molto dopo rispetto all'unità 2, che lo raggiunge in metà del tempo. Possiamo

dire che questa fibra motoria (1) appartiene ad un'unità di tipo lento, mentre questa (2) ad un'unità di tipo

veloce.

Un'altra cosa che si evince da questa figura è che ci sono altre differenze tra queste due unità motorie:

alla distinzione fibre veloci/lente, si accompagna una capacità di generare forza durante una singola

contrazione molto diversa. L'unità 2 genera più forza contrattile dell'unità 1.

[diapositiva]

- <u>Singoli twitch</u>:

La forza esercitata durante la contrazione può essere studiata come variazione della forza che segue

un singolo output nervoso/potenziale d'azione (in questo caso si tratta di un twitch, una contrazione che

segue immediatamente il potenziale d'azione). Se i potenziali d'azioni sono abbastanza distanziati nel

tempo avremo di volta in volta una variazione che può essere più o meno elevata.

- Sommazione:

Se però questi potenziali d'azione sono ravvicinati nel tempo, il secondo potenziale d'azione arriverà in un

momento in cui la fibra motoria è ancora in fase di contrazione. Questa informazione nervosa si aggiunge

a quella che era già stata elaborata; insieme, questi due potenziali d'azione ravvicinati nel tempo, riescono

ad aumentare leggermente la forza di contrazione.

- Sommazione fino a tensione massima:

Se noi ravviciniamo più potenziali d'azione nel tempo, è possibile aumentare progressivamente la forza fino

a raggiungere un livello di tensione massima (i singoli picchi sono ancora visibili).

- Sommazione fino a tetano completo:

L'ulteriore aumento della frequenza di stimolazione di questa unità motoria porta a un tetano completo,

in cui la contrazione diventa stabile, raggiunge il livello massimo di tensione ma non è più possibile

individuare il contributo singolo di ogni input nervoso. Aumentando la frequenza degli impulsi nervosi

all'interno dell'unità motoria, è possibile ottenere un effetto nella contrazione muscolare che è molto

più vigorosa rispetto a quella che si può ottenere con una singola stimolazione, anche se questa fosse

aumentata di intensità. Quello che conta in questo tipo di segnalazione è la frequenza di impulsi per unità

di tempo. Ad un certo punto, all'interno della cellula muscolare si verifica il fenomeno dell'**affaticamento**,

per cui anche in presenza di ulteriori input nervosi questa cellula non è più in grado di produrre contrazione

e quindi la contrazione prodotta decresce sistematicamente.

2. **Forza massimale**

E’ la forza misurata durante una contrazione di tipo tetanico.

La forza massimale varia anche in funzione della velocità con cui funziona all’interno della cellula il

meccanismo di contrazione; questo meccanismo di scorrimento dei filamenti può avvenire con modalità

diverse a seconda del tipo specifico di miosina che è contenuta in una determinata fibra muscolare. Le

unità veloci sono in grado di esprimere una forza massimale maggiore, mentre le unità lente hanno una

forza massimale minore.

3. **Affaticabilità**

In questo grafico [diapositiva] abbiamo 3 tipi di unità motorie: infatti, oltre alle unità lente, all’interno della

categoria delle unità veloci possiamo distinguere 2 categorie secondo il grado di affaticabilità.

Le **unità lente** si affaticano molto difficilmente e l’attività della contrazione massima si può vedere

anche dopo tempi di stimolazione continua molto lunghi. Ognuna di queste barrette rappresenta la forza

di contrazione misurata durante una stimolazione continuata nel tempo (il tempo è sull’asse x). Per i

primi minuti abbiamo sempre il livello massimo di contrazione durante la stimolazione tetanica, quindi

la forza generata è sempre costante e massima. E gli stessi livelli si mantengono anche dopo un’ora, con

stimolazione continua.

Nelle fibre veloci invece abbiamo un panorama diverso.

Generalmente, si vede che, se nei primi istanti, nelle prime stimolazioni, la forza contrattile espressa

è molto elevata, ma questa tende a decrescere nel tempo. Decresce più rapidamente nelle **fibre veloci**

affaticabili, che hanno la caratteristica di sviluppare forza molto intensa ma breve nel tempo (pochi minuti).

Nel caso delle **fibre veloci resistenti all’affaticamento**, c’è una tendenza a decrescere e un reale effetto di

affaticamento solo dopo un certo tempo (in questo caso 50 min).

Unità motorie di tipo diverso sono implicate in compiti diversi: es. in un muscolo utilizzato nel controllo

posturale si avrà prevalenza di fibre di tipo lento (per sostenere nel tempo il peso del corpo); invece i

muscoli utilizzati nel salto in alto sono capaci di generare una forza esplosiva e di durata molto breve nel

tempo.

Classificazione meabolica delle fibre muscolari

Queste diverse fibre muscolari che fanno parte di diversi tipi di unità motorie differiscono soprattutto fra

loro per il tipo di miosina che esprimono, ma anche per il metabolismo che utilizzano. Ci sono fibre motorie

che utilizzano un **metabolismo aerobico** (fibre lente, apporto costante e continuo di ossigeno) e ce ne

sono altre che utilizzano un **metabolismo anaerobico** con sintesi di glicogeno (utilizzano scorte di energia

interna, generano forza di contrazione molto elevata ma esauribile nel giro di poco tempo perché poi le

scorte, una volta terminate, ci mettono del tempo a essere ricostituite).

Nel gastrocnemio del gatto [diapositiva] i tipi di unità motorie si dividono in modo abbastanza equo tra le tre categorie. I

diverti tipi sono plottati a seconda del tempo di contrazione durante il twitch singolo e anche rispetto alla

forza massimale che può essere prodotta durante la contrazione tetanica. La presenza di un tipo o l’altro di

fibre motorie può essere influenzata anche dal training, o dal tipo di attività in cui il muscolo è implicato.

[diapositiva]Nell’immagine sono presenti un motoneurone più piccolo che innerva unità motorie più

piccole (più colorate di rosso, metabolismo ossidativo) e un motoneurone più grande che innerva unità

motoria più grandi e numerose (metabolismo glicolitico).

Il tipo di fibra motoria è influenzato dalle proprietà del motoneurone; però è stato dimostrato che se

vengono scambiati questi accoppiamenti, le fibre muscolari cominciano a lavorare in modo diverso,

assomigliando di più alla categoria rappresentata dal motoneurone. Quindi sono le proprietà di segnalazione del motoneurone che determinano il fenotipo delle fibre muscolari. Quindi è possibile far diventare veloci

le fibre muscolari che prima erano lente attraverso lo scambio di informazioni con un motoneurone che è

veloce.

Tra motoneuroni di categorie diverse esiste una differenza di tipo strutturale, cioè il corpo cellulare è più

grande per queste unità motorie più grandi. Questa simmetria è alla base del principio della dimensione

durante il reclutamento delle unità motorie (le prime unità motorie reclutate sono quelle lente, che sono

governate da motoneuroni con un corpo cellulare più piccolo). Quindi a parità di segnale in ingresso da

uno stesso neurone presinaptico, questi due motoneuroni [diapositiva] avranno una risposta diversa,

perché il motoneurone più piccolo sarà in grado di raggiungere il potenziale soglia più facilmente (rispetto a

quello più grande), quindi il potenziale post-sinaptico porterà ad un potenziale d’azione che attiverà le fibre

muscolari che controlla (lente). Quello più grande invece a parità di input non riesce a raggiungere la soglia

per la depolarizzzione e quindi subisce semplicemente una fluttuazione del potenziale post-sinaptico.

Questo principio della dimensione sembra abbia una funzionalità protettiva: le fibre veloci sono in grado

di generare una forza esplosiva immediatamente ma questo potrebbe danneggiare le fibre muscolari;

quindi attivarle quando il muscolo è già in fase di contrazione può avvantaggiare il sistema e migliorare il

funzionamento globale.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 24/4/2013 (2)

Fisiologia II del 24-04-2013, II ora

Professore: Chiara Della Libera

Sbobinatore: Elena Paiola

Revisore: Valeria Bovo

MOVIMENTI RIFLESSI

I movimenti riflessi vengono elicitati esclusivamente da dei segnali sensoriali, segnali che possono essere di tipo cutaneo oppure di tipo propriocettivo captati da specifici percettori sensoriali.

I movimenti più complessi, cioè i movimenti che fanno parte del repertorio volontario, sono però movimenti che derivano dall'utilizzo di questi moduli di elaborazione che mediano già le risposte riflesse e quindi utilizzando i circuiti di risposte riflesse diverse si possono poi innescare pattern di comportamento più complessi.

Anche se i riflessi sono abbastanza stereotipati, quindi a un dato input sensoriale segue una risposta sempre simile a se stessa di tipo motorio, si vede sempre più che questa stereotipia non è completa. Spieghiamo meglio: c'è un certo grado di flessibilità del tipo di risposta che può essere elicitata attraverso uno stimolo sensoriale, e queste risposte possono essere, nell'individuo normale, quindi integro, modulate ad esempio da segnali che provengono da altre strutture di controllo del movimento.

Le risposte riflesse possono essere modulate e adattate alle richieste del compito. Questo grado di modulazione può arrivare addirittura ad invertire, in qualche caso, l'esito di una risposta riflessa (risultato opposto in seguito ad uno stesso stimolo sensoriale).

RIFLESSI SPINALI

I riflessi che prenderemo in considerazione sono i riflessi spinali, ovvero quelli che sono mediati da circuiti che si trovano nel midollo spinale.

Gli stimoli sensoriali che elicitano risposte riflesse possono essere captati da:

- recettori di tipo cutaneo (recettori tattili o del dolore che si trovano nella pelle);
- recettori che si trovano nei muscoli che danno informazioni sullo stato della contrazione muscolare quindi sulla lunghezza;
- recettori che si trovano sempre nel muscolo ma in zone vicine alle articolazioni;

- recettori si trovano invece proprio a livello delle articolazioni.

Questi input sensoriali portano i loro segnali a cellule del midollo spinale e il circolo si chiude perché a livello del midollo spinale poi incontrano quei motoneuroni responsabili per la contrazione muscolare e innescano quindi risposte motorie immediate (contrazione muscolare).

Quindi il circuito intero, dall'analisi dell'input sensoriale fino alla mediazione di risposta motoria, rimane all'interno del midollo spinale.

ADATTABILITÀ DEI RIFLESSI SPINALI

(*Slide della donna in equilibrio sui talloni)*

Dicevamo che i rilessi sono adattabili ed è stato visto che una risposta riflessa può essere addirittura invertita a seconda della situazione in cui il soggetto si trova. Facciamo un esempio:

- Situazione: donna seduta sui talloni che si tiene in equilibrio appoggiandosi con la mano destra a un tavolo; il compito che si trova a svolgere è semplicemente tirare una maniglia con la mano sinistra. Quindi questa persona è soggetta a una perturbazione esterna della sua posizione. Questa sollecitazione a livello della mano sinistra produce nell'estensore del braccio destro una contrazione, permettendo così al corpo di rimanere stabile rispetto al tavolo e mantenere quindi la posizione resistendo alla perturbazione (maniglia che viene tirata). Questo meccanismo è generato da delle risposte riflesse che partono dallo stiramento osservato a livello dei muscoli del braccio sinistro che portano quindi a contrarre i muscoli del braccio destro.

Vediamo la situazione diagrammata: è mostrato un esempio di come può variare l'attivazione del muscolo estensore del braccio destro considerato e vediamo che l'attività muscolare misurata attraverso l'elettromiogramma (che rappresenta il livello di attività di contrazione muscolare), poco dopo la perturbazione nella mano sinistra provocata dalla maniglia, dà origine proprio a una contrazione.

- Situazione: la persona si trova esattamente nella stessa posizione però questa volta non ha nessun punto di appoggio, deve quindi rimanere in equilibrio sui talloni e nella mano destra ha una tazza piena di liquido che non deve essere rovesciata. In questa situazione nel momento in cui arriva la perturbazione sul braccio sinistra il muscolo estensore del braccio destro non si contrae ma viene inibito, quindi riduce la sua contrazione (come vediamo anche dall'elettromiogramma). E questo è compatibile con il fatto che facendo in questo modo, cambiando la direzione di questa risposta riflessa, si raggiunge l'obiettivo di mantenere in equilibrio anche la tazza rispetto alla perturbazione.

Questa adattabilità è garantita dal fatto che, nonostante la circuiteria sia la stessa, l'attività nei neuroni che fanno parte della circuiteria stessa può essere modulata dall'alto. Allora siccome il sistema cognitivo sa qual è il compito da svolgere in quel momento può determinare a suo vantaggio il tipo di direzione che deve avere la risposta riflessa.

Quindi in realtà nella persona intatta, normale, c'è poco di stereotipato. Quello che succede però è che per studiare nello specifico le risposte riflesse e il funzionamento di questi circuiti che li mediano generalmente si fa riferimento a preparazioni dove il contributo di controllo sovraspinale viene eliminato e quindi si usano modelli animali con sezioni a livello spinale, del tronco spinale in particolare del mesencefalo, per studiare esattamente le proprietà di questi circuiti che hanno in autonomia rispetto al contributo esterno.

Quindi normalmente la segnalazione che avviene nei circuiti riflessi può essere aggiustata e una cosa tipica dei riflessi è che vengono innescati da stimoli sensoriali e ad uno stimolo specifico e ben localizzato, anche molto piccolo (es piccolo numero di recettori attivata),e un singolo input sensoriale riesce a innescare una risposta di tipo motorio da parte di vaste regioni del corpo, che possono interessare non solo un muscolo intero ma anche gruppi muscolari intorno ad una articolazione quindi sia quelli che hanno funzioni agoniste o antagonisti, sia anche i muscoli che appartengono ad arti della parte controlaterale del corpo. Quindi un singolo input sensoriale è in grado autonomamente attraverso questi circuiti nervosi di generare risposte che possono interessare regioni vaste del corpo.

La modulazione, l'adattamento dei riflessi avviene principalemtne attraverso input che provengono da centri sovraspinali ,però si è visto che ci sono dei livelli di modulazione dell'attività di queste cellule che può essere osservata anche quando il contributo di questi centri sovraspinali è eliminato attraverso per esempio la sezione del midollo spinale.

RIFLESSO FLESSORIO DI RETRAZIONE

Un tipo di riflesso che tipicamente viene osservata in seguito a stimolazione cutanea è il riflesso flessorio di retrazione. Esso si osserva quando l'input sensoriale relativo per esempio al dolore scaturito dal pestare una puntina da disegno, l'attivazione sensoriale provocata dalla puntina, viene condotta dalle fibre sensoriali al midollo spinale e attraverso una serie di interneuroni raggiunge anche motoneuroni alfa responsabili dell'attivazione delle unità motorie.

Questi motoneuroni alfa possono essere raggiunti attraverso una sequenza di connessioni che hanno carattere eccitatorio e quindi in questo caso questo motoneurone responsabile dell'attività del muscolo flessore della gamba viene eccitato in seguito all'input sensoriale.

Ma, lo stesso input sensoriale, è in contatto anche con il motoneurone del muscolo antagonista e quindi l'estensore dello stesso arto. Questa connessione però è mediata da un interneurone inibitore. Questo interneurone viene eccitato dal segnale sensoriale ma una volta eccitato, sopprime il motoneurone corrispondente.

Questo circuito, relativamente semplice, è detto riflesso polisinaptico perché è mediato da diverse sinapsi (3 rappresentate nella slide).

Tale riflesso media una risposta organizzata che ha l'esito immediato di allontanare/retrarre l'arto colpito dalla fonte di stimolazione.

RIFLESSO FLESSORIO DI RETRAZIONE CON RIFLESSO ESTENSORIO CROCIATO

Questo circuito, però, può non essere limitato a motoneuroni responsaili per muscoli che si trovano nello stesso arto stimolato, ma può interessare anche i muscoli omologhi dell'arto controlaterale. Attraverso connessioni che attraversano la linea mediana del midollo spinale questo input sensoriale raggiunge anche i motoneuroni alfa che innervano muscoli flessore ed estensore dell'arto opposto. Nel fare ciò però quello che succede è che il tipo di segnale che viene condotto a questi muscoli è esattamente opposto rispetto a quello che avviene nella parte ipsilaterale: il muscolo flessore è inibito e l'estensore è eccitato. L'esito di tale risposta è consentire una stabilizzazione migliore del

peso del corpo che a questo punto, durante la flessione dell'arto colpèito, si può spostare sull'arto non stimolato; lo spostamento del peso e quindi del centro di massa sull'altro lato del corpo è stabilizzato da questo aumento di attività nei muscoli estensori che permettono di non perdere l'equilibrio.

Considerando anche quello che succede nella parte controlaterale del corpo tale riflesso è detto riflesso flessorio di retrazione con riflesso estensorio crociato. Quindi si esplica anche questo riflesso di tipo estensorio ed è crociato perché si riflerisce alla parte del corpo che non era stata colpita dalla stimolazione.

Questa modalità da parte di una stessa fonte di stimolazione, di uno stesso input, di entrare in contatto con entrambi i motoneuroni che mediano i movimenti di un'articolazione (flessori ed estensori) è considerata una innervazione reciproca.

Dicevamo che sono risposte stereotipate nel senso che nel momento in cui si ha questo input sensoriale il destino di queste informazioni è quello previsto da queste connessioni cioè si ha come una sorta di effetto domino quindi il destino è già conosciuto in partenza.

Tuttavia sia il grado di risposta, il vigore, la forza di una contrazione muscolare attuata in risposta a una risposta riflessa, che la durata nel tempo della contrazione, dipendono dalle caratteristiche dalle proprietà dello stimolo sensoriale di ingresso. Quindi più intensa è la stimolazione sensoriale e più ampia sarà la retrazione dell'arto e lo spostamento del peso sull'arto controlaterale; più forte la contrazione più alto il numero di muscoli coinvolti (?).

Generalmente comunque la durata della contrazione muscolare tende ad essere più lunga della contrazione.

RIFLESSO DI STIRAMENTO

Questa, al contrario della precedente, è una via monosinaptica. Quindi l'attività motoria che si osserva durante questa risposta riflessa è mediata da uno stimolo sensoriale in ingresso che è in grado di innescare direttamente attività nel motoneurone che controlla il muscolo che poi produce movimento.

Il tipo di stimolo sensoriale necessario per innescare tale risposta non è di tipo cutaneo, ma è uno stimolo che proviene da recettori che si trovano all'interno del muscolo che sono dei recettori da stiramento . Sono delle strutture formate da fibre muscolari modificate e recettori sensoriali, si chiamano fusi neuromuscolari, e si trovano proprio all'interno del muscolo e rilevano gli stiramenti ovvero i cambiamenti nell'allungamento del muscolo in cui si trovano.

Una volta che questi recettori sono allungati questa informazione viene convogliata direttamente ai motoneuroni del midollo spinale e questi vanno ad eccitare esattamente lo stresso muscolo da cui proveniva l'informazione sensoriale. Quindi si avrà eccitazione di tale muscolo che equivale a dire contrazione: una risposta motoria che va a contrastare direttamente un input segnalato (allungamento rilevato dai recettori di stiramento).

Non solo è interessato quel muscolo, ma anche i muscoli agonisti, cioè che in quell'articolazione hanno lo stesso tipo di funzione. Questo riflesso poi è sempre accompagnato da un'innervazione reciproca: l'input attiva anche un interrtneurone inibitore (di tipo IA, una delle classi degli interneuroni) che inibisce la scarica dei motoneuroni che controllano i muscoli antagonisti.

Anche in questo caso il movimento dei muscoli flessori non è contrastato dai muscoli estensori che vengono inibiti e rilassati.

Questi fusi neuromuscolari sono coinvolti nelle informazioni sullo stiramento, sul cambiamento della lunghezza del muscolo attraverso fibre sensoriali di tipo IA e queste fibre permettono di generare cambiamenti a livello di contrazione nello stesso muscolo.

Domanda: *in termini pratici, il significato di questo riflesso di stiramento è che se i recettori di stiramento sentono che il muscolo si sta allungando oltre un tot fanno si che il muscolo si contragga come risposta per evitare una lacerazione delle strutture oppure è per fare il modo che se sentono che un muscolo si sta allungando faccio una sorta di potenziamento dell'attività del muscolo, nel senso che poi il muscolo si contrarrà meglio? Cioè qual è il significato del riflesso da stiramento?*

Risposta: Il riflesso di stiramento viene utilizzato per controllare in modo più specifico la posizione, l'angolo delle articolazioni con una precisione maggiore. Quindi è un continuo feedback tra i sistemi che permettono di conoscere lo stato di allungamento del muscolo e sistemi che governano la contrazione. Sicuramente lo scopo protettivo può essere una modalità con cui si esprime un vantaggio di questo riflesso, ma sicuramente per esempio pensiamo a una situazione in cui devo raccogliere una pallina che cade dall'alto nel momento in cui arriva sulla mano ci sarà un allungamento dei muscoli e in quella situazione se non avessi tale riflesso farei cadere la pallina perché non avrei la possibilità di contrarre il muscolo che si è allungato per resistere a questa pressione esercitata dalla pallina che cade sulla mano. Quindi è un meccanismo che permette di regolare l'attività di contrazioni muscolari sulla base di eventi esterni.

Si ma, quindi ho motivo di pensare che se un muscolo viene allungato prima dopo lavorerà meglio perché ha una migliore percezione/consapevolezza del grado di stiramento?

Risposta: Nel recettore che rileva informazioni sullo stiramento c'è la possibilità di inviare informazioni sia di tipo statico, che sono proprio relative allo stato, all'allungamento in stato del muscolo; sia informazioni di tipo dinamico cioè relativamente a qualcosa che in un intervallo di tempo è cambiato rispetto alla posizione precedente .

Questi due tipi di informazioni possono essere utilizzate come conoscenza anticipata della situazione del mio sistema motorio in previsione di fare qualsiasi altra operazione.

Infatti dai fusi neuromuscolari provengono anche informazioni che vengono utilizzate nella pianificazione dei movimenti; sono informazioni di tipo propriocettivo cioè mi dicono come sta il mio corpo rispetto all'ambiente, dando un'informazione sullo stato delle articolazioni (infatti dall'allungamento d'insieme dei vari muscoli è possibile ricavare lo stato dell'articolazione che interessa).

Domanda: *se io ho la volontà di estendere l'avambraccio, questa volontà determina un'inibizione dell'efficacia del riflesso, oppure rimane questa contrazione riflessa e io devo potenziare l'estensione?*

Risposta: La volontà di compiere un'azione può invertire il tipo di risposa riflessa a beneficio dell'obiettivo che si ha. Come abbiamo visto nel primo esempio della signora che stava in equilibrio sui talloni: le due risposte erano mediate dallo stesso circuito riflesso, è soltanto l'input top-down, cioè quello che proviene dalla volontà, dagli obiettivi che quel soggetto in quel momento ha, che modula il tipo di risposta che avviene dall'attivazione del circuito. Come vedremo, la modulazione

da parte di centri superiori può avvenire in punti diversi, uno ad esempio è variare la funzionalità di questi interneuroni inibitori: se io cambio, riduco l'inibizione che questi possono produrre non si avrà un'inibizione così completa dei muscoli antagonisti ad esempio.

Quindi la risposta riflessa interessa esattamente le stesse cellule del circuito ma nel momento in cui lo stimolo sensoriale arriva le trova in uno stato diverso, quindi la risposta finale avrà una forma diversa.

Oppure possono modulare direttamente il grado di eccitabilità dei motoneuroni: quindi i motoneuroni ricevono l'impulso sensoriale in ingresso che genererebbe una risposta riflessa, ma possono essere inibiti nella risposta da centri superiori. Questo può essere determinato per es,appunto, dalla volontà.

Se io pesto la puntina reagisco immediatamente al dolore, ma nel caso di una guardia della regina a Londra che deve stare per forza impettita, ferma, che non deve reagire nonostante qualsiasi dispetto, la volontà riduce l'enfasi con cui certe risposte riflesse si possono verificare.

PRIMI ESPERIMENTI PER LA COMPRENSIONE DELLE RISPOSTE RIFLESSE

Nelle fasi iniziali in cui si cercava di capire come funzionassero le risposte riflesse, se servisse un contributo di altri centri di elaborazione oltre al midollo spinale, uno degli esperimenti è stato (in modo da studiare esattamente le proprietà di questi circuiti), eliminare l'apporto di informazioni sovraspinali. Altrimenti sarebbe talmente variabile l'esito che possono avere le stesse stimolazioni sensoriali che rende difficile capire esattamente che lavoro facciano in autonomia questi circuiti.

Sezionando poi anche le radici dorsali, quindi eliminando la possibilità che informazioni sensoriali arrivino al midollo spinale e quindi possano influenzare l'attività dei motoneuroni, la forza prodotta durante per es un riflesso da stiramento, viene drasticamente ridotta.

Quindi la lunghezza del muscolo cambia perché viene allungato, i recettori però non possono segnalare per recisione delle radici dorsali e la risposta è molto scarsa e non c'è contrazione. Quindi le informazioni sensoriali in ingresso sono necessarie.

Domanda: *Se vado a sezionare le radici dorsali, da dove arriva lo stimolo per il riflesso? Cioè, ho capito che la forza si abbassa, ma c'è comunque una risposta, da dove arriva?*

Risposta: Quella risposta potrebbe arrivare da informazioni che provengono da cellule presenti in altri segmenti del midollo spinale, non interessati dalla recisione delle radici dorsali. *(La prof dice che bisognerebbe andare a vedere nella pubblicazione originale com'era stata spiegata quell'attività residua e che ce lo dirà la prossima volta NdR)*. Immagino che provengano da input provenienti da altri segmenti del midollo spinale che portano comunque a influenzare l'attività in quel motoneurone.

FUSI NEUROMUSCOLARI

I fusi neuromuscolari sono incapsulati all'interno del muscolo e sono formati da delle fibre muscolari atipiche, con caratteristiche simili a quelle esterne (extrafusali) ma con caratteristche peculiari conformi al loro ruolo.

All'interno del fuso neuromuscolare noi troviamo quindi:

- Delle fibre muscolari specializzate, dette intrafusali (per distinguerle da quelle extrafusali che sono quelle che mediano proprio la contrazione muscolare);

- Fibre sensoriali che sono quelle che inviano informazioni attraverso le fibre IA. Queste terminazioni sensoriali si trovano avvolte alle regioni centrali delle fibre muscolari intrafusali, che a differenza delle regioni polari, nella parte centrale non sono contrattili.

Quindi le fibre intrafusali hanno meccanismi contrattili soltanto ai poli ma non nella parte centrale, non contrattile, avvolta da queste terminazioni sensoriali.

- Assoni motori che stabiliscono sinapsi con le regioni contrattili delle fibre intrafusali. Questi sono motoneuroni γ (gamma; per differenziarli dagli alfa che sono responsabili della contrazione delle fibre extrafusali).

MOTONEURONI γ

I motoneuroni γ innervano i fusi neuromuscolari e quando inviano PdA e attivano le fibre intrafusali generano una contrazione della parte contrattile delle fibre intrafusali (parti polari). Di conseguenza, allungano la parte centrale, che normalmente tende ad essere un po' "panciuta" nello stato rilassato.

La parte centrale viene quindi stiracchiata e i poli si accorciano. Nello stirarsi queste fibre intrafusali, stirano anche i recettori sensoriali che le avvolgono e questo cambiamento di conformazione provoca un aumento della scarica di tali fibre sensoriali. In questo modo è possibile rilevare cambiamenti nella conformazione del fuso neuromuscolare.

Ovviamente, la stimolazione delle fibre sensoriali, non succede soltanto in seguito alla stimolazione dei motoneuroni γ, i fusi si allungano anche quando subiscono un cambiamento di conformazione determinato dalla contrazione di tutto il muscolo in cui si trovano. Tuttavia hanno anche la peculiarità di essere innervati da una classe specifica di motoneuroni.

SISTEMI DEI FUSI NEUROMUSCOLARI: STATICI E DINAMICI

I fusi neuromuscolari comprendono sistemi diversi che danno informazioni (che ovviamente possono essere usate per scopi diversi):

- Alcuni elementi all'interno del fuso danno informazioni di tipo dinamico e quindi relative alla velocità per es con cui avviene la reazione nell'allungamento del muscolo;

- Altri sistemi danno informazioni che sono di tipo statico; quindi una sorta di misurazione momento per momento dello stato di allungamento del fuso e quindi del muscolo.

All'interno del fuso neuromuscolare, dicevamo, ci sono queste fibre motorie intrafusali e in particolare sono di due tipi diversi:

- Fibre un po' più "panciute" dette fibre a sacco nucleare, che possono essere distinte in quelle di tipo dinamico e quelle di tipo statico a seconda di qual è il sistema a cui afferiscono (cioè a seconda di come viene utilizzata l'informazione proveniente da quelle fibre);

- Fibre più sottili dette fibre a catena nucleare.

Tutte sono innervate da terminazioni sensoriali e in particolare abbiamo:

- fibre sensoriali di tipo IA che si avvolgono intorno a tutte le fibre intrafusali (sia dinamiche che statiche, sia a sacco sia a catena). Queste rappresentano la terminazione primaria di questo organo sensoriale;

- fibre sensoriali di tipo II che fungono da terminazione secondaria e si avvolgono intorno a un numero che può essere variabile ma che non necessariamente comprende tutte le fibre che si trovano nel fuso.

Generalmente in ogni fuso neuromuscolare ci sono meno fibre a sacco rispetto a quelle a catena (2-3 a sacco, fino a 5 a catena).

I motoneuroni γ sono divisi anch'essi in:

- dinamici che innervano le fibre a sacco dinamiche;

- statici che innervano fibre a sacco statiche e quelle a catena nucleare;

SISTEMI STATICI E DINAMICI: SIGNIFICATO DIVERSO

Le informazioni condotte da questi sistemi hanno un diverso significato. Qui (riferimento alla slide con i grafici) vediamo tre esempi relativi alla attivazione che viene osservata all'interno delle fibre sensoriali durante l'attivazione di motoneuroni che appartengono a diverse famiglie.

1) Durante un riflesso di stiramento, normalmente, le fibre sensoriali, in assenza di altri tipi di input, aumentano la frequenza di scarica durante la fase di allungamento e poi quando l'allungamento finisce, cioè quando si arriva ad una nuova posizione stabilizzata, la frequenza di scarica si riduce tornando a un livello di base, mantenendo però una frequenza di risposta che è diversa da quella osservata precedentemente. Questo viene interpretato come un allungamento del muscolo che ha portato il muscolo a un nuovo stato: il muscolo dall'avere una determinata lunghezza ha cambiato la sua conformazione (si è allungato) e la differenza tra il nuovo livello basale di attività e il precedente va a segnalare un'informazione di tipo STATICO: come si trova ora il muscolo, quindi la mia articolazione, il mio braccio, rispetto a come era prima.

Invece la fetta di risposta osservata durante l'allungamento è rappresentata da informazioni che hanno più carattere DINAMICO: rappresentano cioè la velocità, l'estensione, dell'allungamento mentre questo viene attuato.

2) Se durante questa risposta riflessa vengono stimolate selettivamente delle fibre statiche (dei motoneuroni γ di tipo statico) , quello che succede è che dall'inizio della stimolazione aumenta il tono della risposta sensoriale, però aumenta in una modalità a gradini: cioè si ha immediatamente un aumento della risposta basale, si vede comunque che durante l'allungamento c'è una crescita, una progressione, una risposta di tipo dinamico durante l'allungamento e poi si mantiene il sistema su una frequenza di scarica maggiore rispetto alla precedente. Però immediatamente l'effetto che produce la stimolazione di questo motoneurone γ di tipo statico è quello di aumentare immediatamente la frequenza di scarica sensoriale.

3) Se invece vengono stimolate selettivamente le fibre di motoneuroni γ di tipo dinamico vediamo che la frequenza di scarica che si osserva nelle fibre sensoriali non aumenta immediatamente, all'inizio di questa stimolazione, ma è particolarmente potenziata proprio la risposta di tipo dinamico; viene particolarmente evidenziata quella attività che già in condizioni normali ha il significato di informare sul cambiamento.

È evidente come questi due tipi di motoneuroni partecipino alla codifica di informazioni che vengono utilizzate in modo diverso dal sistema.

INDIVIDUAZIONE DEL NUMERO DI NEURONI IMPLICATI NELLE RISPOSTE RIFLESSE

Nello studiare risposte riflesse una particolare attenzione era posta proprio a individuare quanti neuroni facessero parte di questi circuiti implicati nei riflessi spinali. Tra gli esperimenti fatti in questo senso uno prevedeva di stimolare selettivamente le fibre afferenti (quindi una stimolazione ben conosciuta anziché utilizzare lo stimolo naturalmente proveniente dal fuso). Si andava a stimolare elettricamente la fibra sensoriale e si vedeva come questa stimolazione produceva cambiamenti nell'attività del motoneurone che innervava lo stesso muscolo.

Da questi dati si ha avuto la conferma che il riflesso da stiramento viene mediato da un circuito monosinaptico perché la risposta è praticamente contestuale. Cioè all'impulso elettrico proveniente dalle fibre sensoriali, segue, a una distanza inferiore a un millisecondo, una depolarizzazione del motoneurone; e questo tempo inferiore al millisecondo è proprio il tempo richiesto per una sinapsi.

Invece, per riprova, il meccanismo che chiedeva l'intermediazione dell'interneurone (e quindi un sistema che mediava una risposta da stiramento in cui l'estensore doveva essere inibito attraverso l'interneurone), dall'analisi delle latenze nell'avio dell'attività del motoneurone, si vede che il tempo richiesto è superiore e compatibile con l'ipotesi che fosse mediato da due sinapsi.

INTERNEURONI

Un ruolo importante che hanno alcune cellule del midollo spinale nell'organizzare le risposte riflesse è ricoperto dagli interneuroni.

Gli interneuroni spinali sono divisi in diverse classi, di cui una è quella chiamata **IA**; questi sono proprio quelli che mediano la risposta del riflesso da stiramento.

Tali interneuroni sono importanti perché permettono anche il coordinamento delle risposte riflesse ovvero permettono di raccogliere input provenienti anche da diversi recettori tutti relativi a muscoli che si trovano in una stessa articolazione e quindi di organizzare una risposta congruente da parte di muscoli che si trovano dalla parte opposta e quindi non contrastare il riflesso da stiramento: inibire per es la risposta dell'estensore consentendo il risultato finale della flessione.

Sono sempre questi interneuroni alla base di fenomeni di innervazione reciproca (come in questo caso estensore-flessore) ma anche di risposte di co-contrazione perchè a seconda del compito che ci interessa svolgere può rendersi necessario alla risposta allungamento di un determinato muscolo non inibire l'attivazione del muscolo antagonista ma contrarre anche l'antagonista irrigidendo quindi l'articolazione. In tal modo si mantiene quindi costante l'angolo dell'articolazione: ci sono situazioni per esempio in cui è necesaario stabilizzare la posizione di un'articolazione e questi meccanismi sono necessari.

Questi interneuroni quindi possono essere modulati, possono risentire di input che provengono da molte altre regioni. Quindi come si fa a usare questi interneuroni per avere una risposta di cocontrazione di agonista e antagonista? Basta inibire l'interneurone: in tal modo non inibisce il motoneurone dell'antagonista che sarà così più attivo. Questi interneuroni ricevono tale input sia da altre cellule che si trovano nello stesso segmento del midollo spinale, ma anche da livelli di organizzazione gerarchica superiore quindi da centri sopraspinali (aree corticali o sottocorticali).

Domanda: *sono gli interneuroni di tipo IA che sono inibitori?*

Risposta: si, è una classe di interneuroni inibitori ma la loro attività può essere comunque modulata da input che ricevono. Cioè se eccitati allora sono inibitori, ma se li inibisco faccio in modo che l'inibizione non si avveri.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 29/4/2013 (1)

Fisiologia II e psicologia 29/04/2013

Prof.: Chiara Della Libera

Sbobinatore: Valentina Zanconato

Revisore: Giacomo Brentegani

Ci sono riflessi da stiramento che vengono coinvolti in una via molto breve, addirittura monosinaptica, nel midollo spinale, quindi interessano una sinapsi che mette direttamente in comunicazione neuroni di tipo sensitivo provenienti dai fusi neuromuscolari e riescono a immediatamente a modulare l'attività dei motoneuroni che controllano la contrazione delle fibre extrafusali dello stesso muscolo. Oltre a questi circuiti molto semplici, ce ne sono altri che coinvolgono un diverso numero di cellule neuronali, propriamente detti interneuroni. Nel riflesso da stiramento spesso esistono interneuroni che gestiscono una risposta che si osserva nei muscoli antagonisti. Questi rilevano sia cambiamenti di una situazione sensoriale, ossia l'informazione trasportata dalle fibre sensoriali, sia esplicano poi la risposta di contrazione che deriva da questo input sensoriale. Gli interneuroni inibitori vengono eccitati dagli stessi input sensoriali che provengono dal fuso neuromuscolare, ma essendo inibitori innescano delle modulazioni che allontanano altri motoneuroni dalla possibilità di generare potenziali d'azione e quindi contrarre le fibre muscolari.

Questi motoneuroni, che ricevono input dagli interneuroni inibitori, sono quelli che controllano i muscoli antagonisti a quelli che devono contrarsi. Questo meccanismo di innervazione reciproca fa in modo che la contrazione, generata dal riflesso di stiramento nel muscolo che è stato sottoposto a stiramento, non venga contrastata da una possibile contrazione dei muscoli antagonisti che vengono rilassati grazie dall'attività degli interneuroni inibitori. Appartengono a **interneuroni della classe 1A** presenti nel midollo spinale che attraverso questi meccanismi permettono di coordinare risposte e attività muscolari dei muscoli attorno ad un'articolazione.

Questi interneuroni sono anche responsabili delle risposte di co-contrazione, quando i muscoli ad azione opposta attorno ad un'articolazione vengono contratti contemporaneamente. Questa risposta si evoca quando dobbiamo prendere al volo una palla e stabilizzare la posizione del nostro braccio attraverso una stabilizzazione dell'articolazione non solo attraverso i muscoli flessori ma anche attraverso gli estensori. Vi partecipano segnali che arrivano da porzioni gerarchicamente superiori del sistema nervoso, come la corteccia motoria. Possono essere usati per il controllo del movimento volontario.

Questi interneuroni sono importanti perché ricevono molti input sia spinali sia sovraspinali (corticali e dal tronco encefalico). Sono un punto importante di convergenza e di informazioni e risentono dei vari input. Il grado di efficacia nell'inibire l'antagonista dipenderà dall'attività basale dell'interneurone inibitore. Se viene allontanato dal suo potenziale soglia avremo bisogno di input sensoriali anche più elevati perché possa fare la sua azione inibitrice consueta.

Altri tipi di interneuroni spinali sono le **cellule di Renshaw** che hanno la proprietà di ricevere input da rami collaterali dei motoneuroni che innervano le fibre extrafusali.

[Inserire slide]

Queste cellule hanno sempre una funzione inibitoria e sembrano implicate in molte modulazioni regionali dei motoneuroni α, connesse sia con interneuroni, tipo quelli inibitori 1A, sia con motoneuroni diversi da quello da cui ricevono input. Da un lato si ipotizza che abbiano una funzione di autoregolazione inviando immediatamente all'attivazione di uno specifico motoneurone. Il ruolo più importante è quello di smorzare l'attività degli altri motoneuroni, quelli da cui non ricevono gli input. Questo dovrebbe favorire un controllo più specifico sull'attività contrattile che viene eseguita. Si tratta di una sorta di inibizione laterale. Se un motoneurone è attivo gli altri attorno lo saranno meno per rendere più precisa l'attività in corso.

C'è un alto grado di convergenza di informazioni su questi interneuroni, ma i circuiti che mediano le risposte riflesse mettono in atto un notevole grado di **divergenza e amplificazione del segnale**. Questo è evidente nel caso in cui si ha un neurone sensoriale che media una risposta per un riflesso flessorio di allontanamento. Questo neurone sensoriale che riceve input da una piccola porzione della cute è in grado di generare una attività coordinata e massiccia in una gran parte dei muscoli dell'arto interessato e degli arti controlaterali non interessati dallo stimolo sensoriale. Questo rappresenta un fenomeno di divergenza e di amplificazione che permette di modificare l'attività di moltissimi muscoli necessari per la risposta delle azioni coordinate. Si stima che una fibra 1A singola, proveniente dai fusi neuromuscolari, riesca a stabilire connessioni che interessano fino al 60% dei muscoli sinergici (non solo quello che contiene il fuso neuromuscolare da cui parte la stimolazione) per amplificare la risposta per generare lo stiramento. Basta uno stimolo sensoriale per evocare queste risposte coordinate.

L'informazione propriocettiva relativa allo stato del nostro corpo è dato dai fusi neuromuscolari. Ci sono altri recettori specializzati per dare informazioni sulla tensione prodotta nei muscoli. Si trovano in corrispondenza dei tendini tra il muscolo e l'articolazione. Si chiamano **organi tendinei del Golgi** e inviano afferenze attraverso fibre sensoriali di tipo 1B agli interneuroni spinali 1B. Sono terminazioni immerse in una capsula, diramate nelle fibre di collagene che mettono in relazione le fibre muscolari con… *(dalla registrazione non si capisce NdR).* All'aumentare della tensione muscolare durante la contrazione le fibre sensoriali verranno schiacciate dalle fibre di collagene che si stirano, generando il segnale che sarà condotto da queste fibre afferenti. Maggiore è la tensione misurata dal muscolo durante la contrazione maggiore sarà il segnale inviato.

(inserire slide)

Rappresentazione di misurazioni da diverse fibre: all'aumentare della frequenza di scarica in queste fibre sensoriali, aumenta anche la forza osservata nella tensione del muscolo. C'è una chiara codifica della forza osservata durante la contrazione muscolare e la frequenza di scarica di queste terminazioni.

Quando la tensione aumenta e quindi aumenta la frequenza, vengono implicati questi interneuroni di classe 1B che rappresentano un punto di convergenza di formazioni di vario tipo. Questi ricevono informazioni sia dall'organo tendineo del Golgi, sia da recettori cutanei e da recettori presenti nelle articolazioni. Quindi più convergono informazioni a questi interneuroni inibitori, più saranno in grado di inibire i motoneuroni a cui danno input. Maggiore tensione sarà osservata in un organo tendineo di Golgi, maggiore inibizione ci sarà di questo motoneurone che controlla le fibre extrafusali del muscolo che è sottoposto a tensione. Potrebbe essere un riflesso che protegge il muscolo: se c'è troppa tensione si va ad inibire quel muscolo, perché potrebbe esserci un danno per la tensione troppo elevata. In realtà la segnalazione inviata non ha caratteristica tutto o nulla, ma ha una gradualità che dipende dalla forza osservata all'interno del muscolo durante la contrazione e queste informazioni vengono usate dal nostro sistema motorio per controllare in modo accurato il movimento volontario.

(Ripetizione del discorso appena concluso NdR)

Il sistema ha una continua rappresentazione della tensione a cui è soggetto un muscolo, anche attraverso stimoli provenienti dalla cute, che danno input sulla consistenza dell'oggetto che manipoliamo. Questo ci permette di adattare il tocco all'oggetto, sarà diverso se la pallina è di cotone oppure se è un oggetto duro.

I riflessi possono essere soggetti a cambiamenti, possono assumere una forma invertita rispetto a quella normalmente osservata. Questa inversione può aumentare sulla base della situazione generale dell'organismo. Si chiama **inversione stato-dipendente dei riflessi**. Si ha ad esempio durante la locomozione. Quando si attivano i sistemi della locomozione, alcuni riflessi vengono aboliti o modificati.

(inserire slide)

In questo caso abbiamo un riflesso mediato dalle fibre afferenti 1B. Mentre l'individuo è a riposo l'aumento della tensione percepita porta immediatamente il motoneurone di quel muscolo a rilassarsi. Se però c'è la stessa stimolazione durante la locomozione la via che interessa questo riflesso è una via che normalmente è inibita, è una via alternativa alla precedente. L'interneurone 1B non è coinvolto ma viene implicato un interneurone eccitatorio che va quindi ad aumentare l'attività contrattile nel muscolo considerato. Quale dei due percorsi usare per gestire questa risposta è una scelta operata grazie all'interazione con i circuiti spinali che mediano i movimenti di locomozione. La modificazione del riflesso ha un effetto funzionale immediato, serve per mantenere l'equilibrio e coadiuvare la locomozione.

I riflessi spinali possono essere soggetti a **diversi tipi di modulazione**, che spesso provengono da segmenti del midollo spinale ma anche da centri sovraspinali della corteccia cerebrale. Ad esempio durante il movimento volontario è possibile modulare per ottenere i risultati desiderati.

I livelli a cui è possibile modulare la risposta riflessa sono essenzialmente tre: un generico circuito di riflesso spinale è formato da una 1)fibra afferente, 2)un interneurone (se non è monosinaptico) e

un 3)motoneurone α. Tutti questi tre stadi di elaborazione possono essere soggetti a modulazione. Prima di tutto c'è la possibilità di agire sui motoneuroni α aumentandone o diminuendone il potenziale di membrana per rendere più o meno probabile la possibilità di scarica di un potenziale d'azione. Questo è lo stadio in cui ci sono modulazioni durante la locomozione. Si può anche intervenire sugli interneuroni o sulle fibre afferenti. Queste ultime possono essere modulate in modo diretto influendo sul terminale presinaptico di queste fibre. Questo è lo stadio a cui si verificano le modulazioni dei riflessi durante la locomozione.

(Inserire slide)

Il modo di intervento sul motoneurone e sull'interneurone è simile. Un motoneurone ha un determinato potenziale di membrana e quando riceve input sensoriali bassi che non portano alla generazione di una risposta questi non saranno efficaci. Se c'è un input eccitatorio corticale può alzare il ritmo basale del potenziale di membrana, in questo modo la cellula pre-eccitata è in grado di rispondere anche quando l'input sensoriale è molto debole, il sistema è quindi in grado di attivare risposte riflesse anche quando l'intensità è debole. Lo stesso tipo di modulazione può avvenire nella direzione inversa e le risposte riflesse possono essere inibite. Quello che sembra succedere è che le risposte riflesse sono tutte inibite, attivabili solo con uno stimolo maggiore. Per capire la capacità di influire delle vie sovraspinali si compiono sperimentazioni su animali con lesioni specifiche per poter studiare le varie proprietà isolate.

Altra peculiarità è che tutte le risposte riflesse negli arti, soprattutto nell'uomo, sembrano essere mediate anche da **vie sovraspinali (Long Loop)**. Ciò si osserva quando una fibra sensoriale, ad esempio per il flessore del pollice, innesca una risposta spinale.

(inserire slide)

Quando si studia l'elettromiogramma si vede che porta ad un primo incremento dell'attività del muscolo (picco M1), successivamente c'è un altro picco di attività contrattile più ampio (M2) mediato da una via che coinvolge la corteccia motoria. La fibra sensoriale invia sia al motoneurone α sia alla corteccia che innesca una risposta ai motoneuroni corticali che poi vanno a loro volta a controllare i motoneuroni α implicati in questa contrazione muscolare. I tempi con cui si realizza sono molto brevi, ben al di sotto del tempo di compiere qualsiasi atto volontario, in 90ms è concluso. Questi riflessi sono stati studiati attraverso l'analisi della sindrome di Klippel-Feil, *(slide)* che si caratterizza per l'invio da parte dei motoneuroni corticali di informazioni ad entrambi i lati, sia ipsilaterale sia controlaterale. In risposta allo stiramento dello stesso muscolo si avranno una risposta M1 spinale e una risposta M2 che però ci sarà anche nel controlaterale. Questa comparazione ha permesso di verificare che l'origine di questa seconda contrazione avviene dalla corteccia cerebrale.

I fusi neuromuscolari danno informazioni sullo stiramento del muscolo su cui si trovano. Non trasmettono solo informazioni passive, ma rispondono anche a input per la contrazione delle fibre intrafusali generata dai **motoneuroni ϒ**. Questi hanno fibre più piccole rispetto ai motoneuroni α, ma sono ben rappresentati nel midollo spinale: si stima siano il 30% delle fibre. I motoneuroni ϒ sembrano avere un'importanza fondamentale nel mediare le risposte degli input sensoriali provenienti dai fusi neuromuscolari.

Nella slide *(da inserire)* si vedono 3 situazioni che aiutano a capire la funzione di questi motoneuroni. Le fibre extrafusali e intrafusali sono sottoposte a stiramento passivo separatamente. Con un aumento di tensione si ha l'attivazione delle fibre dei fusi neuromuscolari. Se avviene una contrazione per attivazione dei motoneuroni α durante un allungamento, ci sarà un afflosciamento

delle fibre intrafusali, non ci sarà tensione. Ciò impedisce alle fibre sensoriali di inviare informazioni utili per conoscere lo stato dei muscoli e del sistema motorio. Durante la contrazione queste fibre, che prima avevano una scarica tonica rispetto alla tensione del muscolo, vengono silenziate e quindi non è più possibile avere una codifica della situazione del muscolo in quel momento. Se invece oltre allo stimolo ai motoneuroni α c'è anche quello ai motoneuroni ϒ, durante la contrazione delle fibre extrafusali ci sarà la contemporanea contrazione delle fibre intrafusali che si aggiustano alla nuova lunghezza del muscolo e possono continuare a dare informazioni sullo stato del sistema. Questo principio, la **coattivazione α/ϒ**, è alla base del circuito per aggiustare continuamente l'attività di contrazione rispetto al compito che viene eseguito. Un output motorio è inviato dalla corteccia motoria sia ai motoneuroni α sia a quelli ϒ, la contrazione muscolare sarà accompagnata da un aggiustamento della lunghezza del fuso neuromuscolare. Quest'ultimo è in grado di rilevare se ci sono discrepanze tra lo stiramento a cui è soggetto che va al di là dello stiramento prodotto dei motoneuroni ϒ. È in grado di rilevare discrepanze tra fibre extrafusali e fuso e se serve attraverso il riflesso da stiramento l'attività del motoneurone α viene aggiustata.

Evidenze a riguardo sono state viste in molti casi. Un esempio *(slide da inserire)* riguarda il movimento di un dito, in cui vengono misurati gli input sensoriali delle fibre 1A. Durante la contrazione del dito viene misurato l'elettromiogramma. L'input delle fibre sensoriali invece di silenziarsi aumenta la sua azione. Questo aumento di attività è determinato dal fatto che durante la contrazione la lunghezza delle fibre intrafusali è stata calibrata attraverso la coattivazione α/ϒ ed è possibile continuare ad ottenere nuove informazioni sull'attuale lunghezza del muscolo. In pratica attraverso questi due sistemi si ottiene un controllo di tipo feedback sul movimento. Quando l'azione è iniziata vengono date informazioni che fungono da referenza al sistema α/ϒ, attraverso poi i fusi neuromuscolari è possibile rilevare discrepanze tra questi, che portano il sistema ad aggiustarsi usando il meccanismo da stiramento.

La locomozione

Ci sono altri tipi di movimento sempre coordinati da circuiti presenti nel midollo spinale, che diversamente dalle risposte riflesse non sono determinati solamente da input sensoriali e che sono soggetti solo in parte al controllo volontario. La locomozione è un'attività motoria resa possibile dall'attività di questi centri, chiamati **centri generatori di pattern**, e in tutti gli animali si realizza con movimenti ritmici e alternati delle estremità del corpo. Questi movimenti sono controllati da questi centri spinali che reagiscono ad input sensoriali in modo non stereotipato e quindi devono adattare i movimenti effettuati durante la locomozione all'input sensoriale esterno, all'ambiente esterno.

Bisogna pensare alla difficoltà di camminare su un terreno ricco di ostacoli. Serve un sistema automatico per evitare gli ostacoli presenti sulla strada, coordinando le risposte autonome della locomozione, anche senza il contributo dei centri corticali. Si vede ad esempio quando durante la locomozione c'è l'inversione delle risposte riflesse.

Molti studi sono stati compiuti fin dagli anni '20 sulla locomozione, molti elementi sono stati ipotizzati negli animali usando modelli più semplici possibili (come ad esempio un pesce, la lambreda) per poi cercare di adattarli all'uomo. Diverse evidenze hanno portato a pensare che questi centri siano organizzati nel midollo. I movimenti tipici della locomozione si possono osservare anche in animali decerebrati, che non hanno quindi la capacità di controllare con la corteccia e con il tronco il midollo spinale. Movimenti di locomozione ci sono anche in animali con sezione del midollo. C'è differenza tra animali decerebrati con sezione a livello del mesencefalo e quelli con sezione a livello del midollo spinale. I primi iniziano a camminare spontaneamente. I secondi invece se hanno un appoggio sotto le zampe sono in grado di mostrare movimenti tipicamente

associati alla locomozione ben coordinati fra le due parti del corpo. Questa coordinazione fra le due parti del corpo si vede fintanto che non viene sezionato il midollo spinale anche a livello mediale. Si vedono dunque movimenti della locomozione senza che ci sia coordinazione fra le due parti del corpo. Quando determinate parti del midollo spinale vengono stimolate elettricamente si può elicitare questi pattern motori anche se la stimolazione che viene data non ha nessuna caratteristica della ritmicità del movimento. Anche il movimento passivo di un arto in questi animali può elicitare il movimento tipico della locomozione.

Durante la locomozione si possono osservare diversi stadi relativi alle contrazioni dei muscoli coinvolti nelle diverse fasi. Innanzitutto c'è l'**oscillazione**, quando cioè il piede non appoggia a terra. Questo stadio è composto da due fasi. C'è una fase di flessione, in cui l'arto viene raccolto verso il corpo, e una fase di prima estensione, in cui l'arto viene spostato in avanti per andare ad appoggiare su una nuova parte dello spazio davanti a sé. Segue lo stadio dell'**appoggio**, dove il centro di massa del corpo viene spostato verso il nuovo punto d'appoggio. Questa fase di appoggio è caratterizzata da 2 fasi entrambe di estensione perché sono coinvolti principalmente muscoli estensori. Durante queste quattro fasi cambiano gli angoli delle diverse articolazioni che sono coinvolte durante questi movimenti.

(Lettura dalla slide dei vari segmenti articolari coinvolti nelle varie fasi del passo NdR)

Ci sono muscoli più coinvolti in una fase e muscoli più coinvolti in un'altra, e il coinvolgimento nel tempo durante le quattro fasi del passo è molto diverso in muscoli diversi. Questi pattern sono molto complessi. Ci sono infatti muscoli che sono attivi sia nella fase di oscillazione sia in quella di appoggio. Non si tratta quindi solamente di reclutare muscoli diversi nelle diverse fasi del passo ma anche di tenere conto delle caratteristiche temporali in cui si svolgono questi movimenti. L'ipotesi proposta da molto tempo e che continua a trovare riscontri è che a mediare i movimenti della locomozione ci siano dei "**mezzi centri**". Questi circuiti dovrebbero essere presenti per ogni arto al fine di controllarli . Essi ricevono informazioni sensoriali relative allo stato di contrazione di muscoli che si trovano sia nell'arto controlaterale sia ipsilaterale e queste informazioni vanno a confluire su una rete di interneuroni che controllano il sistema dei muscoli estensori e quello dei muscoli flessori. Questi interneuroni eccitano i motoneuroni estensori oppure quelli flessori. L'alternanza fra l'attuazione di movimenti da parte dei muscoli estensori o di quelli flessori è regolata da un sistema di interneuroni inibitori il quale fa in modo che appena l'attività spontanea di uno di questi due interneuroni supera quella relativa del sistema corrispondente, il sistema vincitore sopprima attivamente il competitore e quindi metta in pratica, ad esempio, i movimenti di tipo flessorio. Durante la flessione generalmente si ha una fase di tipo oscillatorio. Quando questo sistema di interneuroni è soggetto ad affaticamento e quindi si riduce la sua attività di scarica, sarà subito prevaricato dall'altro sistema di interneuroni che andrà ad inibire temporaneamente questo sistema antagonista. In questo modo quindi si avrà la contrazione dei muscoli estensori. L'alternanza fra i due sistemi di flessione e di estensione permette quindi relativamente a un singolo arto di alternare fasi di oscillazione e di appoggio. Un esempio è dato dalla stimolazione di questi input sensoriali ritenuti alla base della creazione di disequilibrio fra le attività dei due sistemi di estensione e flessione. All'aumentare dell'input dei muscoli flessori si inibisce l'attività nei muscoli estensori e viceversa. Questa alternanza è ritenuta un risultato di sistemi che si inibiscono vicendevolmente all'interno di questi centri.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 30/4/2013 (1)

Professoressa Della libera

Sbobinatore: Caterina Gardener

Revisore: Caterina Butturini

NdR: manca il riferimento preciso alle slide, in quanto non siamo riuscite a trovarle da nessuna parte.

I movimenti che ci consentono la locomozione sono realizzati molto verosimilmente anche nell'uomo da circuiti di cui fanno parte motoneuroni, ma soprattutto interneuroni, sia a carattere eccitatorio che inibitorio, situati nel midollo spinale.

Questi circuiti vengono chiamati **generatori di schemi o pattern motori**, perché sono in grado di utilizzare <u>input sensoriali</u>, che non sono necessariamente <u>ritmici o alternati</u>, possono quindi essere di natura molto <u>semplice e continua</u> (semplicemente fasica), per innescare autonomamente una serie **movimenti coordinati**, che per esempio fanno muovere un arto secondo i movimenti che poi consentono di far oscillare e appoggiare il piede e condurre quindi a locomozione.

Questi generatori di schemi motori hanno quindi la capacità di generare un'attività ritmica e alternata, in sinergia con altri generatori di pattern motori, necessari per generare movimenti di locomozione in altri ambiti.

Di generatori di pattern motori ne sono stati osservati molti e in animali diversi, quindi responsabili di movimenti di locomozione diversi, per esempio un modello molto usato è la <u>lampreda</u> *(pesce agnato NdR),* che però ovviamente per muoversi mette in atto schemi motori diversi dai nostri che siamo bipedi, ma comunque la maggior parte degli schemi motori nei mammiferi sono stati studiati sui <u>quadrupedi</u>.

È molto più difficile studiare questi circuiti nell'<u>uomo</u>, perché per studiare la fisiologia di queste strutture è necessario usare metodi invasivi, ma ci sono buone ragioni per ritenere che molte osservazioni fatte in mammiferi quadrupedi siano valide anche per l'uomo. Nell'uomo poi c'è stato un bisogno sempre **maggiore di controllo da parte dei centri sopraspinali**, e in particolare dei **centri corticali della locomozione**, e questo bisogno è stato generato dalla <u>necessità di utilizzare solo due arti per deambulare</u> e dalla <u>necessità di organizzare in modo più accurato il controllo della postura durante la locomozione</u>.

Non è sufficiente la presenza di uno stimolo sensoriale per innescare questi pattern motori, cosa che invece è più che sufficiente per generare le risposte riflesse.

1) Nella generazione di questi pattern sembrano avere un'importanza fondamentale le informazioni sensoriali, che però sono integrate da diverse modalità: una classe di informazioni sensoriali usate per controllare questi pattern sono quelle **propriocettive**, provenienti da quei recettori che mediano anche le risposte riflesse; recettori che, come i fusi neuromuscolari e l'organo tendineo del Golgi, permettono di conoscere continuamente sia le variazioni a cui è sottoposto il nostro sistema muscolare, in termine di lunghezza e di aumento della contrazione, ma anche il suo stato nel tempo.

2) Altre informazioni usate sono quelle del **sistema vestibolare**, che quindi danno informazioni riguardanti l'allineamento del nostro corpo rispetto all'asse gravitazionale, ma anche informazioni di tipo visivo.

Le informazioni sensoriali in particolare sembrano influire sulla **durata della fase di appoggio** durante il passo.

Durante la locomozione, infatti, esistono una fase di appoggio e una di oscillazione; mentre il soggetto si sta muovendo la presenza di **fonti di stimolazione**- di tipo, per esempio, tattile- può variare la durata della fase di appoggio, può quindi allungarla o ridurla.

In condizione di stimolazione diversa, invece, quella che tende a **non variare** è la fase di **oscillazione**, che sembra avere una durata indipendente dagli stimoli presenti. In particolare, informazioni cutanee possono influire sulla **fine** della fase di appoggio, portando la zampa ad essere flessa in anticipo, rispetto all'assenza di queste stimolazioni. Nel caso di informazioni provenienti dai fusi neuromuscolari e dall'organo tendineo di Golgi, che sono proporzionali a variazione nella contrazione muscolare, il loro aumento sembra **prolungare** la fase di appoggio e quindi ritardare l'inizio dell'oscillazione.

Informazioni cutanee possono essere usate per regolare in maniera autonoma l'ampiezza del passo, consentendo per esempio di evitare degli ostacoli.

Abbiamo già visto esempi in cui la locomozione rappresenta una situazione particolare in cui alcuni riflessi possono essere addirittura invertiti di segno, riflessi che per esempio in fase di riposo portano il muscolo a rilassarsi, durante la locomozione diventando attivatori di ulteriore contrazione.

Anche risposte a stimoli cutanei possono essere **invertite** durante la locomozione, in particolare durante le fasi diverse della locomozione: se lo stimolo è somministrato in fase di oscillazione, per esempio, la presenza di un'informazione tattile sulla zampa che si sta flettendo porta quella zampa a flettersi ancora di più e ad ampliare l'ampiezza del passo. La stessa informazione somministrata invece durante la fase di appoggio porta la zampa ad estendersi maggiormente, consolidando quindi l'appoggio e l'equilibrio. Questa inversione del riflesso ha proprio il significato di permettere di evitare ostacoli, ma anche di stabilizzare la nostra posizione, se l'ostacolo è avvertito mentre la zampa si trova già a terra. Lo stato in questo caso è legato alle fasi diverse dei movimenti di locomozione in cui si trova l'arto stimolato.

Questi sistemi che si trovano nel midollo spinale possono generare autonomamente dei pattern motori alternati e ritmici, ma nella modulazione di questi circuiti hanno molta importanza le **vie discendenti**, quindi in un individuo integro queste hanno un ruolo causale nell'attivare il sistema locomotore e quindi una volta stimolate portano ad iniziare la camminata e possono anche dare informazioni sulla velocità con cui dev'essere compiuto il passo, modulando la loro attività nervosa.

Possono anche adattare il pattern motorio che viene eseguito in base al feedback ricevuto dalle estremità. Fungono quindi anche da **sistemi di integrazione** di informazioni periferiche sensoriali per adattare i movimenti.

Inoltre permettono ai sistemi di ottenere una **guida visiva**: nella modulazione dei pattern motori hanno ruolo importante anche informazioni sensoriali di tipo visivo e queste ovviamente devono provenire da vie discendenti. La guida visiva è fondamentale per consentire ai sistemi di adattarsi in anticipo rispetto a ostacoli già individuati a distanza, per non venir colti alla sprovvista da questi ultimi.

Tra le vie discendenti, ruolo fondamentale lo hanno due regioni: una è una **regione locomotrice del mesencefalo** e l'altra è una regione che si trova nella **formazione reticolare**. Queste vie inviano proiezioni al midollo spinale, ai generatori di pattern motori che poi possono essere aggiustati in base alle informazioni ricevute da queste vie.

Qui *(riferimento a slide)* vedete una serie di altre vie che proiettano sempre ai centri locomotori del midollo spinale e, per esempio, dalla corteccia visiva. Qui *(riferimento a slide)* vedete l'esempio di un gatto (animale molto usato in questo tipo di studi).

Anche le vie visive possono poi, attraverso la rielaborazione nella corteccia motoria primaria, modulare l'attività del midollo spinale.

Qui *(riferimento a slide)* c'è una visualizzazione del tratto percorso da queste vie.

In particolare la **regione locomotrice mesencefalica** sembra essere la regione implicata nell'inizio dei movimenti di locomozione e nello stabilire il pattern di movimenti in funzione della velocità del passo.

Infatti, si è visto non solo che, stimolando elettricamente i neuroni presenti in questa area, è possibile generare attività locomotoria organizzata e alternata tra gli arti delle due diverse parti del corpo, *ma anche che in base all'intensità della stimolazione viene modulata la velocità del passo* (NdR).

Qui *nella slide* sono rappresentati movimenti di estensione *(traccia verso l'alto)* e flessione *(traccia verso il basso)* tra arti posteriori sinistro e destro e vedete che i movimenti di flessione e di estensione sono perfettamente alternati nelle due zampe; questa è l'intensità della stimolazione apportata a questa regione mesencefalica.

A bassa intensità è innescato un movimento di rotazione piuttosto lento anche se perfettamente coordinato; all'aumentare dell'intensità questi movimenti vengono sempre più ravvicinati nel tempo, portando quindi ad un passo molto più veloce, fino ad arrivare a un **trotto.**

Una cosa molto interessante è che, a elevate intensità di stimolazione, questi pattern diventano rappresentativi di quello che viene chiamato galoppo, che nei quadrupedi corrisponde ad un cambiamento abbastanza radicale dell'attività nei quattro arti; perché, se durante camminata e trotto, abbiamo movimenti diversi nei due arti posteriori e anteriori, quindi quando uno si flette l'altro si estende in modo alternato, durante il galoppo arti anteriori e posteriori fanno lo stesso tipo di movimento, quindi in questo caso l'alternanza c'è, ma tra parte anteriore e posteriore del corpo. Quindi movimenti di flessione ed estensione diventano perfettamente sincroni.

Domanda di uno studente: *facendo una semplificazione magari eccessiva è come dire che il sistema di controllo dei movimenti e della coordinazione è implementato a livello spinale, mentre a livello dell'encefalo c'è il comando di un'esecuzione che è già comunque scritta a livello spinale, giusto?*

P: Sì esatto.

S: Allora quando il bambino impara a camminare, impara ad utiizzare il comandodi un qualcosa preesistente o viene a formarsi anche l'implementazione spinale durante l'apprendimento?

P: Sembra esserci già alla nascita tutto quell'hardware nel midollo spinale necessario per generare questi pattern motori.

S: Quindi l'apprendimento è l'utilizzazione del controllo?

P: Esatto, ed in particolare questo è molto più difficile per noi esseri umani che, dovendoci muovere su due zampe, dobbiamo imparare come integrare questo controllo, mentre negli altri animali è un processo quasi assente. Ci sono animali che appena nati sono in grado di stare in piedi e camminare. Sembra proprio che anche nell'essere umano vi sia questa predisposizione, però abbiamo bisogno di acquisire un controllo più specifico e mirato, proprio in quanto bipedi.

S: Il programma è quindi già implementato alla nascita, è l'integrazione del controllo che manca?

P: Esattamente, questo è quello che sembra. Tant'è che nell'uomo la locomozione si può studiare in modo meno diretto.

Un'altra evidenza del fatto che l'uomo sia un po' diverso è il fatto che, se in un quadrupede una sezione del midollo spinale può compromettere la possibilità di camminare immediatamente, ma nel tempo viene recuperata in modo anche abbastanza efficiente, questo non è possibile nell'essere umano, in cui lesioni del midollo spinale causano impossibilità del recupero di questi pattern.

Però già alla nascita ci sono pattern motori che vengono implementati. Lo si può vedere mettendo un bambino appena nato in posizione eretta, sostenendolo, di modo che percepisca una stimolazione tattile sulla pianta dei piedi, cosa in grado di sollecitare movimenti ritmici dei due arti, simili in tutto ai movimenti necessari durante la locomozione. Sembrano quindi esserci dei pattern già predisposti, il sistema deve imparare a controllarli.

Anche nell'uomo il fatto di fornire una stimolazione sensoriale sotto ai piedi permette di recuperare più velocemente movimenti di locomozione: esistono infatti molti metodi usati in ambito fisioterapico, che richiedono di compiere movimenti di locomozione, provvedendo appunto una

stimolazione tattile sulle piante dei piedi. Questo sembra aiutare i sistemi a riacquisire controllo sui movimenti.

CONTROLLO DA PARTE DEL TRONCO ENCEFALICO:

Parte dei circuiti spinali è controllata da regioni situate nel **tronco encefalico**, dove si trovano molti centri implicati nel controllo motorio.

Nel corno ventrale del midollo spinale, l'organizzazione dei pool neuronali che controllano muscoli diversi assomiglia ad una mappa di tipo **somatotopico**: muscoli assiali o che si trovano nelle porzioni prossimali degli arti sono più vicini alla linea mediana, mentre verso la parte più laterale si trovano i muscoli che controllano le estremità distali.

Il tronco encefalico contiene diversi centri e quindi dà origine a diverse vie che generalmente sono implicate nel fornire input a motoneuroni e interneuroni, vicini alla **linea mediana** della materia grigia del midollo spinale, quindi controllano i muscoli assiali o prossimali, dunque molte delle funzioni mediate dal tronco encefalico hanno a che fare con il **controllo posturale e il mantenimento dell'equilibrio**.

1. Un primo tratto è quello **vestibolo spinale**, composto da due fasci di fibre diversi: **vestibolo spinale laterale e mediale**, queste vie portano informazioni vestibolari al midollo spinale, in particolari alle porzioni riguardanti le risposte riflesse, quindi le informano circa l'orientamento del corpo rispetto all'asse gravitazionale e l'accelerazione (velocità di movimento nell'ambiente).

In particolare in tratto **laterale** sembra convogliare informazioni soprattutto a quel pool neuronale che controlla i muscoli estensori, quelli che permettono la stabilizzazione del corpo, i muscoli antigravitari; mentre quello **mediale** è implicato nel controllo dei movimenti della testa, termina quindi alla porzione cervicale del midollo spinale.

1. Un'altra regione importante che abbiamo già visto è la formazione reticolare da cui origina il **tratto reticolo spinale,** che va a proiettare di nuovo alle regioni mediali del midollo spinale. Anche queste proiezioni interessano il pool di interneuroni che controllano i muscoli assiali prossimali e assieme al tratto vestibolo spinale media il controllo dell'equilibrio e della postura.

Un ruolo particolare della formazione reticolare nel controllo dell'equilibrio è dato dal fatto che questa riceve un pesante input anche corticale e partecipa a una **via cortico reticolo spinale**: parte dalla regione motoria primaria e dalle cortecce premotorie del lobo frontale, ma anche da regioni somatosensitive del lobo parietale e tutte queste regioni influenzano l'attività della formazione reticolare, che poi indirettamente media questo controllo corticale degli interneuroni situati nel midollo spinale. La partecipazione in questo circuito rende la formazione reticolare informata dei movimenti volontari che il soggetto sta eseguendo, questa info è necessaria per il ruolo di questa regione che sembra essenzialmente quello di innescare degli adattamenti posturali in anticipo rispetto ai movimenti che il soggetto sta per compiere. Perché tutti i movimenti che facciamo con gli arti tendono a spostare il nostro centro di massa e quindi a farci perdere l'equilibrio, non solo gli ostacoli o le perturbazioni più evidenti.

La formazione reticolare ricevendo un input da aree motorie, che già inviano comandi direttamente al midollo spinale, per far sì che i motoneuroni alfa si attivino, la stessa informazione inviata alla formazione reticolare permette di organizzare la postura in modo che vada a compensare gli squilibri generati dal nuovo movimento che il soggetto sta compiendo.

***Esperimento** (slide): soggetto tira una maniglia alla comparsa di un suono; si misura attraverso elettromiogramma il grado di attivazione dei muscoli implicati nel movimento da eseguire e contemporaneamente quelli coinvolti nel controllo posturale. Alla comparsa del suono, i primi ad attivarsi sono i muscoli posturali, cioè muscoli estensori che permettono di aumentare la stabilità del corpo, in procinto di subire una perturbazione generata dal soggetto stesso. La latenza dei movimenti volontari è di circa 200ms, mentre di quelli posturali è di ca 120ms, che quindi precedono quelli volontari.*

In animali con un danno selettivo alla formazione reticolare, questi adattamenti preventivi non sono possibili e si verifica sistematicamente quindi una perdita di equilibrio durante il movimento volontario.

1. *3.* Altri tratti di regolazione del movimento nel tronco encefalico partono dal collicolo superiore, coinvolto anche nei movimenti oculari; il **tratto collicolo spinale** controlla anche i movimenti di orientamento della testa. Il nostro volto è così portato verso le situazioni d'interesse nell'ambiente circostante.

CONTROLLO CORTICALE:

- Il controllo corticale, più diretto rispetto a quello del tronco encefalico, si esplica soprattutto *durante il movimento **volontario***. Il movimento volontario, rispetto ai pattern motori che abbiamo già visto, ha la caratteristica di essere **finalizzato** allo svolgimento di un compito. Diversi studi dimostrano come questi movimenti nel nostro sistema cognitivo siano spesso organizzati non in base agli effettori e alla specifica sequenza che dev'essere utilizzata, ma rispetto proprio agli obiettivi, alle finalità.
- Al contrario delle risposte riflesse, i movimenti volontari non sono assolutamente stereotipati, ma sono molto **mutevoli e variabili**. Lo stimolo sensoriale può evocare un movimento volontario, che può essere realizzato in modi diversi e, a seconda della situazione e degli obiettivi di un determinato momento, il movimento può essere completamente diverso (*esempio: Io posso prendere un bicchiere pieno d'acqua, se ho sete lo porto alla bocca per bere, se non ho sete lo metto nel lavello*). Non c'è una risposta obbligata ad uno stesso stimolo sensoriale.
- Questi movimenti possono anche essere modificati da **esperienza e apprendimento,** tanto che cambia radicalmente il grado di controllo. (*Esempio: chi suona uno strumento musicale ha un controllo delle dita superiore a chi non suona; gli orafi sono un altro buon esempio*).
- Questi movimenti possono essere anche generati **autonomamente**, sulla base di una volontà interna del soggetto, non è necessario che ci sia sempre un evento o uno stimolo esterno che colpisce il nostro corpo per innescarli.

Le aree della corteccia cerebrale implicate nella generazione e nel controllo dei movimenti volontari sono principalmente la **corteccia motoria primaria** (sul versante anteriore del solco centrale) e la **corteccia premotoria**, entrambe nel lobo frontale.

In realtà, il termine corteccia premotoria è un termine troppo vago per esprimere davvero la complessità e il grado di specializzazione di diverse aree del lobo frontale.

Si parla più propriamente di corteccia motoria primaria e di corteccE premotoriE.

I primi studi che hanno portato al riconoscimento di una regione della corteccia cerebrale specializzata nel controllo diretto dei movimenti sono datati al 1870, circa, fine '800.

Si vide che, stimolando elettricamente regioni diverse del lobo frontale, era possibile generare dei movimenti nella parte del corpo controlaterale e quindi sembravano implicate nel produrre sistematicamente degli output motori.

Altra cosa osservata era che la stimolazione di aree diverse di queste regioni motorie portava al movimento di regioni corporee diverse della parte controlaterale.

Oggi questa corrispondenza è stata codificata col fatto che in questa regione della corteccia esistono delle **mappe motorie**: all'inizio si pensava che, in analogia con quanto avviene nelle cortecce sensoriali, nella corteccia motoria che, una volta attivata genera un output nel sistema motorio, probabilmente ci dovesse essere un'organizzazione, per cui la stimolazione di gruppi di neuroni diversi attivasse muscoli diversi e questi muscoli potessero poi essere rappresentati sulla corteccia, secondo qualche tipo di mappa motoria. La **corteccia motoria primaria** è stata poi definita come la regione del lobo frontale che produceva movimenti una volta stimolata, ma per la quale l'intensità della stimolazione neccessaria per la generazione di questi stimoli era molto bassa.

Questo per distinguerla dalle **regioni premotorie**, dove comunque si osserva un movimento conseguente ad una stimolazione elettrica, ma generalmente l'intensità della stimolazione richiesta è un po' maggiore.

-

Nella corteccia motoria primaria vediamo un'organizzazione degli strati corticali che assomiglia a quella delle altre regioni, ma qui in particolare abbiamo una grossa presenza di **cellule piramidali**, tra cui sono state classificate due tipologie principali: le cellule di Betz e le cellule non-Betz.

Le cellule di **Betz** sono tra i neuroni più grandi del corpo, ma se all'inizio si pensava che fossero i principali output di queste regioni motorie, in realtà sono talmente poche che questo è inverosimile. Si è pensato quindi che gli output motori per il midollo provenissero da popolazioni che comprendono anche cellule **non-Betz**.

La stimolazione di parti diverse della corteccia motoria primaria ha come correlato il movimento in regioni diverse del corpo. Questa rappresentazione somatotopica degli effettori delle porzioni del nostro corpo si ha lungo la corteccia motoria, che in qualche modo è parallela rispetto alla organizzazione somatotopica che c'è nel versante posteriore del solco centrale, dove c'è la regione somatosentiva primaria. Quindi le regioni inferiori del corpo e del tronco rappresentate nelle porzioni più **mediali** e più ci si sposta **lateralmente** si trovano regioni responsabili dei movimenti delle estremità superiori, quindi braccia e mani, e una regione importante che controlla i movimenti del nostro volto.

Queste due regioni separate inviano output al centro spinale attraverso il **tratto cortico spinale** (*tronco e arti NdR*) e **tratto cortico bulbare**, per le regioni che interessano i movimenti del volto.

Questo tipo di organizzazione somatotopica è stato dimostrato sia nell'uomo che nell'animale, si vede *(nella slide)* come la corteccia motoria primaria è la regione in *verde chiaro*, le altre fanno parte della classe delle cortecce premotorie. Anche tra queste sembra esserci un tipo di organizzazione rappresentativa di regioni diverse del corpo.

La corteccia cerebrale può inviare informazioni alla formazione reticolare e con questa controllare anche altri centri del tronco encefalico, che controllano a loro volta il movimento, ma può anche inviare info in un modo totalmente **diretto** ai circuiti spinali. Questi fasci di fibre che portano gli assoni delle cellule corticali ad interagire con i pool neuronali del midollo spinale, formano la **via piramidale.** Questi fasci sono i fasci cortico spinali e cortico bulbari, suddivisi a seconda della destinazione finale dell'output motorio.

Per quanto riguarda il movimento volontario, gran parte degli studi riferiscono di un controllo dei movimenti volontari compiuti con gli arti superiori, studi compiuti su animali (in genere scimmie, che hanno come caratteristica comune all'uomo di compiere movimenti di manipolazione) e su uomini.

La via piramidale, più propriamente la cortico spinale, è detta piramidale perché questi assoni di queste cellule, dette **motoneuroni** (neuroni direttamente implicati nel controllo motorio), ma **corticali**, o detti motoneuroni **superiori** (quelli inferiori sono quelli del midollo spinale), questi assoni scendono fino alle piramidi bulbari a livello delle quali la stragrande maggioranza (90%) degli assoni si sposta nella parte controlaterale, formando la decussazione delle piramidi. Si forma così il **fascio cortico spinale laterale** e termina nelle regioni più laterali della sostanza grigia del midollo spinale, dove si trovano i pool neuronali che generano movimenti nelle nostre estremità. Il restante 10% scende nella parte ipsilaterale, medialmente formando il **tratto cortico spinale ventrale** e invia output a regioni mediali.

Qui *(slide)* è mostrato che l'assone scende dalla corteccia e va direttamente a far sinapsi con un motoneurone inferiore nel midollo spinale; questa è una cosa che può succedere, infatti possono andare a modulare sia i motoneuroni direttamente.

Più spesso in realtà sono input che arrivano in modo diffuso su interi pool neuronali, formati da motoneuroni e interneuroni, e sono gli stessi circuiti che già mediano le risposte riflesse, ma che possono essere usati anche dal sistema per il controllo volontario per ottenere un movimento organizzato a livello centrale.

Queste proiezioni non provengono solo dalla corteccia motoria primaria, ma si è visto che ci sono proiezioni dirette anche da cortecce premotorie e parietali, ciò è vero soprattutto negli animali che manipolano molto gli oggetti e che necessitano quindi di una buona coordinazione delle mani.

I movimenti volontari più studiati sono quelli delle **mani** appunto e la regione corticale che controlla i movimenti del braccio e della mano è stata quindi molto studiata, soprattutto nella scimmia.

Un primo pensiero era che, dato che la stimolazione di porzioni diverse della corteccia motoria primaria provoca movimenti di aree diverse, ci fosse un'organizzazione muscolo-specifica.

Questa idea si è però rivelata abbastanza grossolana e sbagliata: in realtà il tipo di organizzazione che c'è in aree diverse della corteccia motoria primaria sembra essere diverso dall'organizzazione colonnare che c'è in altre regioni corticali. Qui assumono una particolare importanza delle **connessioni orizzontali**, che mettono in relazioni porzioni responsabili di movimenti diversi che vanno a creare dei veri e propri circuiti per la mediazione di movimenti complessi, quindi non si tratta di rappresentazioni semplici di contrazioni muscolari, ma di *movimenti*, rappresentati nelle nostre mappe motorie.

Un esempio del fatto che l'organizzazione non sia così sequenziale e precisa è dato dal fatto che nella parte caudale della corteccia motoria primaria *(in slide: regione azzurrina ad anello NdR)* abbiamo la regione che controlla i movimenti del braccio; questa regione è organizzata in modo concentrico: nella porzione più **esterna** vi sono neuroni che sembrano partecipare a movimenti della porzione prossimale del braccio, mentre più ci si muove verso **l'interno** ci si avvicina a una porzione responsabile dei movimenti della porzione più distale del braccio. La transizione tra queste porzioni è molto graduale e in realtà non è come in questa rappresentazione semplificativa.

Immaginate di prendere questo pezzettino di corteccia, di osservarlo disteso e di associare stimolazioni elettriche compiute in punti diversi di questa regione per vedere qual è l'articolazione o il muscolo che si muove.

Questa cosa è stata fatta: nelle parti superiori vedete due articolazioni, polso e spalla, e vedete qual è la facilità con cui viene elicitato un movimento di una o dell'altra articolazione in base a stimolazione di aree specifiche di questa corteccia, *(i colori sono riportati sulla mappa e sono gli stessi di prima: azzurrino prossimali, giallo verso centro regioni distali).*

Più è alto il picco sulla mappa minore è l'intensità necessaria per elicitare il movimento di questa articolazione; in particolare si vede una sorta di mappatura, che permette di vedere che c'è un punto in particolare che, stimolato anche a bassa intensità, provoca movimenti della spalla.

Questo punto non è unico però: ogni volta che il piano si alza vuol dire che c'è una zona che, elicitata, tende a produrre lo stesso movimento della spalla. Questa regione effettivamente ricade nell'anello deputato al controllo dei movimenti delle parti prossimali degli arti.

Il polso invece è elicitato dopo stimolazione sia nella *regione gialla* (distale), ma anche *verde* (intermedia), ma anche in due regioni più coinvolte nel controllo di porzioni prossimali.

Se andiamo a vedere qual è l'attivazione in particolari muscoli tipici dell'una o dell'altra articolazione, durante stimolazione di queste stesse regioni, vediamo che il muscolo deltoide, per esempio, subisce contrazione in risposta a stimolazioni, mappate in posti abbastanza diversi rispetto a quelli che stimolati portano a movimenti della spalla; c'è corrispondenza in un punto, ma la regione corticale che sembra essere massimamente coinvolta nella contrazione di questo muscolo sembra un'altra (a livello intermedio).

Questo rappresenta la notevole complessità che c'è nella rappresentazione del sistema motorio a livello delle mappe motorie corticali, non c'è una corrispondenza univoca: uno stesso muscolo può essere attivato da stimolazioni di aree diverse della corteccia. Probabilmente però in condizioni naturali, di stimolazione interna del cervello, regioni diverse vengono usate per svolgere movimenti diversi in contesti diversi. Quindi movimenti diversi possono usare regioni diverse, che pur generando lo stesso tipo di output sono utilizzate in realtà per scopi diversi. Regioni diverse per scopi diversi.

In questa *diapositiva*, si vede come per muscoli diversi (qui della mano) si traccia la posizione di siti di stimolazione che hanno portato a contrazione: da un lato c'è un'estensione della rappresentazione di un particolare muscolo, abbastanza vasta nel solco frontale, dall'altro c'è un notevole grado di sovrapposizione tra queste popolazioni. L'organizzazione della corteccia motoria primaria è molto più complessa di come ci si immagina, osservando l'homunculus motorio.

Altra complessità e situazione interessante: si è visto che i motoneuroni corticali, una volta arrivati a destinazione, ma prima di stabilire sinapsi con le cellule bersaglio, subiscono un'arborizzazione molto estesa e le terminazioni assoniche vanno a interessare popolazioni di cellule diverse: uno stesso output corticale rappresenta un input per cellule bersaglio che si occupano di muscoli diversi. (*Regione più giallo scuro e una più chiara e una azzurro più scuro e una più chiara:* pool neuronali che controllano muscoli diversi, ma che ricevono lo stesso input corticale).

I pool possono essere di motoneuroni alfa o gamma, ma anche interneuroni. Se si analizza la corrispondenza tra particolari aggregazioni di cellule corticali e il tipo di cellule bersaglio che da queste cellule ricevono questi input, si vede ci sono diverse realtà che contemporaneamente hanno luogo.

Qui (slide) sono rappresentati cluster corticali diversi che inviano input a pool di motoneuroni di muscoli flessori, altri inviano input a motoneurone estensori e a interneuroni inibitori e *(non è rappresentato NdR)* ci sono motoneuroni corticali che inviano input soltanto a interneuroni e altri che li inviano soltanto a muscoli estensori.

L'output della corteccia motoria primaria è quindi molto complesso, ma interessa tutti i tipi neuronali che mediano le risposte riflesse.

Un solo motoneurone sollecita muscoli agonisti e antagonisti; informa tutti i muscoli che ruotano attorno ad un'articolazione, ma l'output può essere anche molto più diffuso, perché può organizzare una distribuzione della rete d'informazione contemporaneamente a livelli diversi del midollo spinale.

L'attività dei motoneuroni nella corteccia motoria primaria è strettamente **associata al movimento.**

Fra i primi studi, al di là di vedere cosa succede durante la stimolazione della corteccia, registrarono l'attività spontanea dei neuroni della corteccia motoria durante un movimento a cui l'animale era stato allenato.

Questa corrispondenza si vede anche in questo caso-> **esperimento**: *l'animale compie movimenti di flessione e estensione del polso e si vede che l'elettrodo nella corteccia motoria primaria rileva che l'attività in questo singolo motoneurone è strettamente associata al movimento.*

Un aumento della frequenza di scarica sistematicamente coincide con il movimento effettuato. Inoltre un aumento di frequenza precede il movimento eseguito: ha quindi un ruolo **causale**, infatti dopo 50-150ms si verifica il movimento.

È la dimostrazione della corrispondenza tra attività spontanea delle cellule corticali e movimento eseguito.

Non solo c'è questa corrispondenza cellula-movimento, ma si è visto che in cellule della corteccia motoria primaria sono codificate anche altre informazioni, una è la direzione del movimento.

Esperimento: *In studi classici in questo ambito, l'animale viene messo davanti ad un piano orizzontale, mantiene la mano in posizione centrale, ha in mano una leva e intorno alla posizione centrale della mano ci sono diverse posizioni, immaginabili come piccole lampadine. L'animale è allenato a spostare la mano in corrispondenza della lampadina che si accende, sposta il braccio verso quella direzione. Si ripetono più prove, durante le quali si registra l'attività di cellule diverse per misurare la corrispondenza tra attività di scarica di una data cellula e il movimento effettuato dalle mani.*

Si ottiene un grafico di tipo raster (?? Non si riesce a capire bene NdR), *in cui ogni riga si riferisce ad una singola prova e ogni lineetta rappresenta un potenziale d'azione della cellula osservata. E all'interno del quadro generale i vari grafici si si riferiscono all'insieme di prove, in cui alla scimmia era richiesto di spostare la mano verso una particolare direzione. Sono rappresentate tutte le 8 posizioni.*

Per questa particolare cellula, per esempio *(si riferisce ad una rappresentazione sulla slide)*, la direzione cambia in modo sistematico la frequenza di scarica: rispetto al momento zero, in cui il movimento viene iniziato, la frequenza di scarica delle cellule aumenta prima; però ci sono alcune posizioni che sono associate ad un marcato aumento della frequenza, altre invece sono associate quasi ad un annullamento della risposta. Guarda caso queste associate ad un silenziamento sono quelle esattamente opposte rispetto a quelle preferite.

Quindi anche in ambito motorio si osservano delle direzioni di movimento codificate in modo preferenziale. Queste direzioni si possono schematizzare in una curva di preferenza per determinate direzione di una determinata cellula. Questa curva però le comprende in modo aspecifico: si vede come sicuramente una di queste 4 posizioni venga codificata in modo più importante, ma anche le altre 3 sollecitano un'attività di scarica intensa.

Quindi il tipo di risposta è abbastanza graduale tra la direzione preferita e quelle sfavorite. Non c'è quindi una corrispondenza univoca tra l'attivazione di una cellula e il movimento che l'animale esegue.

Se volessimo usare le informazioni misurate attraverso le registrazioni elettrofisiologiche dell'attività corticale potremmo indovinare cosa sta facendo l'animale, verso quale direzione sta andando, ma una cellula non sarebbe sufficiente per darci questa informazione con sicurezza.

Si è visto che si può fare usando nell'esperimento un insieme di cellule che possono avere un picco di preferenza per una data posizione, ma poi hanno una modulazione della frequenza di scarica che è molto vasta per altri orientamenti si vede che il codice generato da questo insieme di cellule durante il movimento, davvero permette di evincere il comportamento che l'animale sta attuando. Si parla di **codici di popolazione**.

In grafici come questo sono rappresentate riposte ottenute da cellule diverse che hanno orientamenti preferiti diversi. Immaginate che ognuno di questi aghi *(si riferisce ai grafici)* rappresenti una diversa cellula analizzata e che la lunghezza di questi aghi sia la frequenza di scarica associata alla direzione preferita per quella determinata cellula.

Se noi osserviamo come si modifica la frequenza di scarica in tutte le cellule durante movimenti che hanno direzioni diverse si vede che mettendo insieme i singoli vettori si ottiene un vettore medio (*in blu, gli altri aghi sono associabili a vettori per i singoli movimenti)* che assomiglia molto al movimento che l'animale sta compiendo. Non è tanto la singola cellula a codificare il maniera assoluta il movimento, ma l'insieme delle cellule a permettere all'azione osservata.

Quindi i motoneuroni corticali:

- hanno un ruolo causale rispetto al movimento;
- ce ne sono di selettivi per specifici muscoli o articolazioni;
- sono sensibili alla direzione che il movimento deve avere, hanno una preferenza di direzione;
- con la loro frequenza di scarica codificano anche caratteristiche cinetiche (non solo cinematiche di tempo e spazio), che hanno a che fare con aspetti più dinamici del movimento;
- un'altra caratteristica importante che viene codificata dalla corteccia motoria primaria è la **forza** del movimento (la frequenza di scarica determina la frequenza della contrazione).

Esperimento: *Per studiare come la forza venga codificata dalla corteccia motoria primaria durante un movimento è stato usato questo apparato, in cui alla scimmia veniva richiesto di ruotare un perno che teneva in mano verso destra o verso sinistra; mentre la scimmia lo faceva veniva registrata l'attività di neuroni situati nella regione del polso e quindi coinvolti.*

Questo apparato permette di correlare movimenti del polso e attività diverse dei muscoli flessori e estensori a un aumento della frequenza di scarica associato al movimento effettuato. Il neurone analizzato è associato a flessione ed ha un tipico aumento della frequenza di scarica, associato al movimento effettuato. Questo accade in situazioni normali.

Si può modificare la forza necessaria per compiere quel movimento, mettendo un peso che si oppone al movimento, di modo che la rotazione sia contrastata: si osserva che i muscoli estensori non hanno neanche bisogno di attivarsi perché il peso trattiene il perno in posizione di riposo, i muscoli flessori aumentano invece notevolmente l'attività contrattile e parallelamente la frequenza di scarica.

Per contro se la forza necessaria viene ridotta o quasi abolita, il peso invita alla flessione, saranno gli estensori a faticare di più per mantenere il perno dritto, mentre durante la flessione i flessori non saranno nemmeno attivati, cioè in questi scompare la forza di contrazione, ma anche attività nervosa associata.

L'assenza di attività dei motoneuroni nella corteccia motoria primaria è correlata ad un'assenza anche di attività contrattile nel muscolo che deve eseguire il compito.

Si è poi visto che queste informazioni relative alla direzione e alla forza del movimento sono **integrate**, quindi al pattern di scarica che mostra preferenze per una data posizione si associano anche modulazioni della scarica che sono associate alla forza necessaria per eseguire il movimento in una determinata posizione.

Se da un punto di vista concettuale, si può rappresentare un movimento come l'ultimo stadio di una sequenza di operazioni che avvengono in momenti diversi, in realtà nel nostro sistema motorio queste informazioni sono integrate a livello della corteccia motoria primaria, codificate simultaneamente nell'attività di reti di neuroni.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 2/5/2013 (1)

02/05/2013

Sbobinatore: Poli Marta

Revisore: Giulia Caltran

LA CORTECCIA MOTORIA

(*continuazione e precisazione di discorsi precedenti)*

MAPPA SOMATOTOPICA

Una mappa somatotopica è una rappresentazione dei vari segmenti del corpo in rapporto al controllo motorio che ha la corteccia su di essi.

Si potrebbe pensare a questa come ad una mappa dei muscoli: ad ogni porzione di corteccia corrispondono popolazioni neuronali specifiche per ogni muscolo. Questo non è del tutto vero. Trattandosi di controllo neuronale sui muscoli si troveranno in una certa zona della corteccia motrice primaria popolazioni neuronali che controllano la muscolatura dell'arto superiore e in un'altra quelli per l'arto inferiore. Tuttavia non è il singolo sito della corteccia che controlla il singolo muscolo. Si assiste infatti ad un alto grado di convergenza-divergenza: un determinato sito della corteccia controlla un gruppo di muscoli che concorrono ad una sinergia motoria e che nell'insieme sono responsabili di un certo movimento.

Per questo sarebbe meglio parlare di “mappa di sinergie motorie”.

Allo stesso tempo un dato muscolo può essere attivato da più siti corticali, anche notevolmente diversi e distanti, perché un muscolo può fare parte di più sinergie motorie.

Da sottolineare è la sproporzionata proiezione delle diverse parti del corpo sulla corteccia motoria.

CODICE DI POPOLAZIONE

Prendiamo una proprietà del movimento: la direzionalità nello spazio, nello specifico la direzionalità di un movimento di reaching o raggiungimento (nell’uomo si trasformerà poi in un movimento o di pointing o di touching oppure in un movimento di prensione). In questo, come in altri ambiti della neurofisiologia, ci si chiede come avviene la codifica: esistono pochi neuroni molto specifici, la cui attivazione corrisponde a quella direzionalità di movimento? O al contrario neuroni con selettività più o meno alta che partecipano alle diverse direzionalità di movimento?

Da alcuni dati neurofisiologici emerge che la direzionalità di un movimento è il risultato vettoriale del contributo di un'intera popolazione di n neuroni (con n è maggiore di 100).

Partecipano sia neuroni altamente selettivi per quella stessa direzione, sia neuroni selettivi per altre direzionalità; tuttavia quei neuroni la cui selettività corrisponde meglio con quella del movimento in atto mostrano un'attività più intensa di quelli specifici per altre direzionalità.

È molto probabile che il codice di popolazione si verifichi anche nel resto della corteccia e non soltanto nella corteccia motoria primaria.

CORTECCIA PREMOTORIA

(*vedi diapositiva con le aree motorie corticali*)

In ambito motorio, più che in altri, vi sono varie nomenclature. Quelle più usate sono due.

PRIMA NOMENCLATURA

- Nel giro precentrale vi è una striscia di tessuto corticale chiamata M1: corteccia motrice primaria

- Davanti a questa c’è un ampio territorio corticale complessivamente detto CORTECCIA PREMOTORIA. Secondo alcuni il territorio della corteccia premotoria corrisponde a tutto ciò che è deputato al controllo del movimento, tranne la motrice primaria. Secondo altri invece la corteccia premotoria si compone di quattro macrozone sulla faccia laterale dell’emisfero: due zone caudali,

dorsale e ventrale, e due zone rostrali, dorsale e ventrale. A queste si aggiungono altri territori che si trovano invece sulla faccia mediale dell'emisfero: SMA, area motoria supplementare; pre-SMA, area motoria presupplementare; CG, giro del cingolo che, in questa nomenclatura, viene tripartito.

Concentriamo la nostra attenzione sulle aree premotorie dorsale e ventrale.

Alcune regioni della corteccia premotoria sono zone target di proiezioni parieto-frontali e origine di proiezioni fronto-parietali, venendo a costituire dei loop di connettività reciproca fra questi due territori.Le regioni parietali sono al culmine della via visiva dorsale e sono anche sede di interazioni cross-modali e inter-modali (relative a più modalità sensoriali).

Nell'area premotoria ventrale vi sono input dalla regione AIP (una regione rostrale in profondità del solco intraparietale), la quale è attivata dalla vista di forme e quando l'animale esegue un movimento di prensione. Questa regione è uno snodo fondamentale dove arrivano le informazioni visive, riguardanti la forma rudimentale di un oggetto e il suo orientamento, e vengono trasformate in pattern motori. Il fine è ottenere una postura della mano che consenta la prensione dell'oggetto.

Dorsalmente invece vi sono interazioni tra la corteccia premotoria e le aree della corteccia parietale posteriore MDP e MIP (nella parte mediale del solco intraparietale). Queste ultime sono implicate nella codifica spaziale tridimensionale degli oggetti e interagiscono con la corteccia premotoria per l'innesco di movimenti di reaching.

SECONDA NOMENCLATURA

- F1 corrisponde a M1, la corteccia motrice primaria
- La corteccia premotoria ventrale si divide in F4,caudale, e F5, rostrale
- La corteccia premotoria dorsale si divide in F2,caudale, e F7, rostrale

Vengono mostrati due circuiti parieto-frontali: a differenza di prima non vengono rappresentati nell'immagine con delle frecce ma come relazioni tra le zone esposte della corteccia frontale premotoria e le regioni profonde del solco intraparietale.

Questi due circuiti prima erano confusi tra loro perchè riguardano entrambi la porzione ventrale della corteccia premotoria. Ora invece consideriamo solo la regione **F5** e le sue connessioni con il territorio AIP.

La porzione più caudale **F4** è in relazione con VIP (area intraparietale ventrale); anche quest'area, come si è visto per AIP, è all'apice della via visiva e quindi codifica la posizione degli oggetti nello

spazio integrando con informazioni uditive e tattili. La popolazione neuronale in VIP codifica la posizione nello spazio di uno stimolo visivo o uditivo che è destinato a diventare tattile.

Quindi il primo circuito è per i movimenti di prensione: l'informazione visiva è relativa alla forma (non dettagliata) e all'orientamento di un oggetto e viene sfruttata per conformare la mano nel modo più opportuno per la prensione dell' oggetto. Si realizza un legame tra un pattern di attività visiva in input e un pattern di attività motoria in output. Il secondo circuito è per i movimenti di orientamento verso gli oggetti; non c'è una codifica della forma degli oggetti ma della loro posizione dinamica nello *spazio tridimensionale peripersonale.* La descrizione cross-modale (visiva, uditiva e somatica) è tradotta in movimenti di orientamento verso l'oggetto e cioè non di raggiungimento o di prensione con l'arto, ma di orientamento con la testa, il collo e in particolare la bocca. Per questo circuito infatti il sistema di coordinate di rappresentazione della posizione degli stimoli è di tipo craniocentrico: un oggetto vicino alla bocca fa sì che l'animale si orienti verso di esso ed è utile una codifica dell'oggetto rispetto a dove si trova la bocca, lo sguardo non è importante in questo caso.

Anche in F4 ci sono risposte somatiche e visive nello spazio peripersonale, oltre che attività legate al movimento.

Occorre fare una distinzione tra lo *spazio peripersonale* che è vicino, a portata di mano o di bocca (circa 60-70 centimetri dal corpo), e lo *spazio extrapersonale*.

Una distinzione di questo tipo non ha senso dal punto di vista visivo mentre in termini di codifica nervosa la distinzione è importante. I neuroni delle aree F4 e VIP rispondono solo e soltanto a stimoli visivi provenienti dallo spazio peripersonale: se lo stimolo arriva dallo spazio extrapersonale non arriva l'input visivo in quanto lo stimolo è irraggiungibile dalla mano-bocca.

È probabile che anche per F5 e AIP valga la stessa distinzione tra spazio peripersonale e extrapersonale, anche se non è stata oggetto di studi in queste aree.

Questa delimitazione non vale nel caso della deambulazione, dove per definizione ci si muove verso oggetti che si possono trovare anche molto distanti dal soggetto. Un'altra rappresentazione visiva tipicamente extrapersonale è quella per il controllo del movimento degli occhi: esploriamo l'ambiente lontano grazie al movimento degli occhi e ciò avviene indipendentemente se poi decidiamo di avvicinarci e di prendere l'oggetto.

Nell'uomo sono descritte sindromi neuropsicologiche dovute a lesioni discrete, a livello della corteccia parietale, che provocano un deficit di consapevolezza dello spazio selettivo per lo spazio peripersonale o per quello extrapersonale.

Domanda al professore: ogni pool di neuroni ha il suo spazio peripersonale?

No. Ad esempio nell'area VIP i neuroni sono cross-modali, cioè attivabili da più tipi di stimoli, dove però la modalità visiva è dominante. Tutti i neuroni di questa regione sono attivabili da stimoli

visivi che rientrino nello spazio peripersonale. Non è ancora stato studiato se lo spazio peripersonale cambia a seconda che il neurone abbia il centro sulla bocca piuttosto che sulla spalla.

È stato invece notato che i neuroni che rispondono a stimoli visivi provenienti dallo spazio peripersonale possono estendere questo stesso dominio di pertinenza spaziale se all'animale viene dato un utensile con cui riesce ad agire su oggetti più lontani rispetto a quelli raggiungibili dalla sola mano.

Passiamo ora a vedere le regioni dorsali della corteccia premotoria.

La regione **F2** è un'estesa regione implicata nei movimenti di raggiungimento. Presentando un'ampia rappresentazione degli arti (soprattutto di quelli superiori), consente il movimento di estensione di braccia e gambe verso l'oggetto. F2 è collegata soprattutto con le regioni MIP e V6A (nella metà caudale del solco intraparietale) che fanno parte della corteccia parietale e che consentono la codifica della posizione dell'oggetto entro lo spazio peripersonale.

La regione **F7** è una regione a se stante che corrisponde all'area SEF, supplementary eye feel, e che è implicata nei movimenti saccadici degli occhi e forse anche nel controllo dei movimenti di inseguimento lento.

Nella regione mesiale dell'emisfero abbiamo poi **F3** che corrisponde a SMA, area supplementare motoria, e **F6** che corrisponde all'area presupplementare motoria, pre-SMA.

(*vedi diapositiva sui principali territori di input delle zone motrici)*

Si noti che per le regioni F2, F4 e F5 predominano input parietali, ovvero input sensoriali che guidano il movimento dando delle coordinate, mentre per F6, F7 e in parte per F3 è più importante l'input prefrontale, ossia un tipo di input decisionale e motivazionale.

ATTIVITÀ PREPARATORIA (SET-RELATED)

L'attività preparatoria, tipica della corteccia premotoria, è di tipo intenzionale: questi neuroni presentano un'attività tonica dal momento in cui l'animale riceve un comando motorio ma deve posticipare l'esecuzione del movimento. Il neurone si attiva e rimane attivo da quando l'intenzione è già presente ma l'inizio dell'azione viene ritardato,ovvero mantengono un'attività preparatoria (set-related). È un'attività specifica per quel movimento da compiere.

In un esperimento l'animale è posto davanti a un pannello con varie posizioni in cui compaiono degli stimoli visivi. Al presentarsi di uno stimolo l'animale sa che dovrà raggiungerlo e toccarlo solo ad un secondo stimolo di "via". Quello che si è visto è che già alla comparsa del primo stimolo visivo il neurone si attiva e rimane tale fino al completo compimento dell'azione. È una preparazione di tipo intenzionale per quel movimento specifico, non è uno stato generico di allerta.

(vedi diapositiva che mostra la differenza tra movimenti ripetitivi dovuti a stimoli continui e movimenti ripetitivi dovuti a un training, con una sequenza precedentemente imparata)

Si mettono a confronto tre neuroni: uno della corteccia motoria primaria, uno della corteccia premotoria dorsale e uno della corteccia supplementare. Si confrontano poi due situazioni diverse: una detta "visual cue" in cui l'animale deve eseguire una sequenza di azioni guidata da stimoli visivi e l'altra una sequenza di azioni precedentemente imparata.

In entrambi i casi dell'esperimento la corteccia motoria è attiva: nel primo caso è guidata da uno stimolo visivo, nel secondo da un pattern motorio precedentemente appreso.

Nel caso in cui l'animale deve seguire una guida, la corteccia premotoria dorsale si attiva nel corso del movimento; la stessa corteccia non è attiva quando il movimento è eseguito sulla base di un comando interno. Viceversa l'area supplementare motoria è attiva solo per movimenti dovuti a sequenze precedentemente imparate. Quest'ultima area è implicata nelle sequenze motorie apprese, sia nell'impararle che nel metterle in pratica.

Occorre fare una precisazione sulla corteccia premotoria: nella regione F5, come è già stato detto, vi sono neuroni viso-motori (di cui alcuni più visivi, altri più motori, altri ancora sia visivi che motori) selettivi per le diverse tipologie di prensione: alcuni sono specifici per movimenti di opposizione tra pollice e indice, la cosiddetta "pinza di precisione"; altri neuroni sono specifici per la prensione a tutta mano. La specificità di questi diversi neuroni non è relativa ai muscoli che vengono implicati nel movimento, in quanto possono essere azionati gli stessi muscoli ma per due diversi tipi di prensione. Molto spesso questi neuroni codificano quel particolare pattern di presa a prescindere dall'arto coinvolto, sia per l'arto opposto all'area corticale (corteccia dx, arto sx) sia per l'arto dello stesso lato (corteccia dx, arto dx). Ciò si spiega perché la codifica del movimento è abbastanza astratta, serve più a definire il tipo di movimento che alla realizzazione del movimento stesso. Questi neuroni sono chiamati <u>NEURONI "MIRROR"</u> e sono attivi anche quando l'animale vede un altro compiere quello stesso movimento di prensione, senza metterlo in atto lui stesso.

Questi neuroni sono stati riscontrati anche in altre aree, come PFG e PF.

L'area supplementare e l'area presupplementare motoria sono implicate ogni volta in cui ci sia da imparare una sequenza motoria o uno schema di movimenti simbolici, sia in relazione ad oggetti sia in astratto. È verosimile che quando si apprende una sequenza di movimenti il ruolo della corteccia supplementare e presupplementare sia indispensabile, mentre quando un movimento è iperappreso l'individuo è in grado di eseguire quella sequenza anche in seguito ad un danno in queste regioni. Probabilmente è da ricondurre al fatto che la memoria di quella sequenza motoria è stata trasferita

in altri circuiti nella corteccia motrice primaria, nella premotoria e in circuiti sottocorticali (nuclei della base).

Vi sono nella corteccia presupplementare vari tipi di neuroni implicati nella codifica di sequenze motorie (*vedi diapositive per gli esperimenti*)

- Vi sono neuroni sequenza-specifici nell'area pre-SMA. Sono state studiate le attività di questi neuroni attraverso un esperimento: si pone l'animale addestrato ad eseguire due sequenze di movimenti diverse, la prima è push-pull-turn, la seconda è push-turn-pull. Si trovano neuroni set-related solo nel caso della seconda sequenza nonostante le due sequenze abbiano gli stessi movimenti ma in ordine diverso. Tali neuroni sono specifici per l'intera sequenza di movimenti semplici.

- Neuroni di collegamento: sono attivi solo per collegare due atti motori semplici, per esempio push-pull. Il neurone non è specifico per push o pull ma per il link diretto tra le due azioni, funziona come raccordo tra i due movimenti.

- Neuroni a selettività ordinale: sono neuroni che tengono conto dello stadio della frequenza nel quale ci si trova. Per esempio il neurone può essere attivo nell'ultimo di tre movimenti sequenziali indipendentemente da quale sia l'ultimo movimento da compiere o i precedenti movimenti compiuti.

Per la realizzazione di una sequenza motoria appresa sono necessari tutti e tre i tipi di neuroni: quelli che codificano la sequenza come entità a se stante, quelli che codificano l'ordine delle azioni e neuroni che raccordano un movimento all'altro. Ovviamente sono da aggiungere a questo elenco i neuroni specifici per i movimenti, noti da molto più tempo.

Per riassumere, le cortecce premotorie ventrale e dorsale sono implicate nel controllo di movimenti guidati da informazioni sensoriali. Le cortecce supplementare e presupplementare invece sono implicate nell'apprendere delle sequenze motorie e nell'eseguirle una volta apprese.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 6/5/2013 (1)

Lezione di Fisiologia del 06/05/2013

Professore Marzi

Sbobinatore: Carlotta Gironda

Revisore: Denis Caridha

INTRODUZIONE ALLA PSICOLOGIA

(Slide della lezione introduzione)

I settori della psicologia che verranno trattati in questo corso saranno la **psicologia generale, la psicobiologia e la neuropsicologia**. Ci sono svariati altri settori come per esempio la psiocologia animale che riguarda lo studio dei comportamenti degli animali, la statistica psicologica, la psicologia dello sviluppo che studia lo sviluppo delle funzioni mentali, la psicologia del lavoro, la psicologia clinica (si sovrappone alla psichiatria in parte ma tende a studiare soggetti non psicotici), la psicologia dinamica che racchiude tutto quello che si dice "**psicanalisi**" cioè quell'approccio che tende a studiare gli aspetti subconsci ecc.

Per quanto riguarda la storia della psicologia la questione un po' particolare: la psicologia nasce in parte dalla filosofia. Si deve andare alla metà dell'ottocento per trovare dei veri e propri laboratori scientifici dedicati allo studio sperimentale della psicologia. Questo è avvenuto perchè doveva essere accettata l'idea di poter considerare l'uomo, il suo corpo e la sua mente, oggetto di indagine sperimentale al pari degli altri oggetti di studio delle scienze naturali (cosa che non si era potuta fare fino ad allora anche per motivi religiosi e filosofici). Fondamentale fu la capacità di poter misurare l'attività psichica.

Come si misura l'attività psichica?Fechner, che fù uno dei primi psicologi sperimentali, introdusse il termine di**psicofisica**, cioè la scienza che indaga le relazioni quantitative tra stimoli fisici e sensazioni (esp uso uno stimolo visivo e vedo come varia la risposta del soggetto). Qui possiamo dire c'è uno spin-off interessante che è la misurazione dei limiti della delle capacità sensoriali (oggi ancora usati in clinica: esp studio della soglia uditiva, visiva..).

Fechner fu il primo che differenziò una **soglia assoluta**, cioè il confine fra i livelli d'intensità dello stimolo che riescono a suscitare una sensazione avvertibile (es nella visione: confine tra quando non si percepisce nulla e quando si percepisce qualcosa; la soglia assoluta viene considerato quel valore intermedio). È ovviamente un concetto probabilistico, nel senso che non c'è un valore a cui non vedo niente ed uno a cui vedo qualcosa. Ma è un valore a cui la maggior parte delle volte vedo qualcosa.

Poi c'è la **soglia differenziale**, che è la minima differenza che permette di differenziare due oggetti, due stimoli ecc.

Prima di passare ad uno studio completamente oggettivo della psicologia c'erano ancora delle problematiche di tipo filosofico da affrontare. Ad esempio Wundt, un grande studioso anche sperimentale, mise l'accento sull'importanza di studiare l'esperienza propria, personale, diretta del costituirsi delle sensazioni; privilegiava l'introspezione fondata sull'auto-osservazione e sulla descrizione minuziosa del vissuto (termine usato spesso da questo tipo di psicologia, cioè **l'Introspezionismo**) del soggetto. Il problema con questo tipo di pensiero ovviamente è la difficoltà nell'inquadrarlo dal punto di vista scientifico, perchè l'auto-osservazione manca di oggettività.

Quindi ci furono delle reazioni, sopratutto negli Stati Uniti all'inizio del '900, e si comincia parlare di un'altro approccio: il **Comportamentismo**. Il fondatore, John Watson, affermava una cosa molto semplice: per essere considerata una scienza la psicologia non può avere come oggetto di studio le entità mentali, invisibili e accessibili solo attraverso l'introspezione, ma deve avere oggetto di studio un evento osservabile, che chiunque può vedere, descrivere e misurare, come il comportamento. La nostra attività mentale si esprime con il nostro comportamento.

I comportamentisti si concentrarono sulle leggi che determinano il comportamento, cercando di vedere quali stimoli producono determinate risposte (psicologia SR= stimulus-response).

Anche in questo caso però ci fu una reazione: possibile che sia sufficiente studiare il nostro comportamento per conoscere tutte le nostre attività mentali?

Si vide che in effetti in questo approccio, che si chiama **Cognitivismo**, ci fù una specie di revival dello studio non solo del comportamento ma anche dei processi mentali.

Questi eventi interni non sono direttamente osservabili, devono essere inferiti, ma sono inferenze possibili attraverso vari tipi di test. Anche la struttura della mente non solo il comportamento può essere oggetto a pieno titolo di una ricerca scientifica. Uno dei fondatori di questo concetto fu l'americano Ulric Neisser.

Subito dopo la nascita di questi nuovo modi di vedere la psicologia venne subito in mente l'analogia tra mente e computer che porta alla sviluppo di una branca della psicologia in cui si creano dei modelli computazionali dei processi mentali.

La psicologia moderna fa riferimento all'**HIP (Human Information Processing)**, che mette delle specie di scatole in cui c'è un input, cioè una scatola in cui avvengono questi processi cognitivi e una scatola per l'output. Il punto di tutto questo è mettere in relazione non solo l'input con l'output (come fa la psicologia SR), ma di andare dentro a vedere per capire cosa succede fra lo stimolo e la risposta.

L'analogia abbastanza banale: il computer ha un hardware (circuiti elettronici) e un software (programmi operativi) cosi come il cervello (hardware: circuiti nervosi e meccanismi fisiologici, software: operazioni cognitive).

Però nel semplice schema input > output bisogna aggiungere anche una freccia inversa perchè non ci sono solo i processi bottom-up (dal basso all'alto, cioè dallo stimolo sensoriale fino all'operazione nervosa) ma anche processi inversi, cioè top-down, in cui si può arrivare in certi casi a modifiche dell'ingresso tramite processi di top-down (es. Se io sto molto attento ad uno stimolo visivo rosso o verde rispetto ad altri, si sa che c'una maggiore sensibilizzazione verso lo stimolo a cui sto attento rispetto ad altri fino a livelli molto precoci della catena di elaborazione dell'informazione). I processi bottom-up sono **stimulus driven processes** mentre i top down sono **cognitively driven processes**.

Nell'ambito della moderna psicologia, prevalentemente cognitivista, ci sono le **neuroscienze cognitive** che fanno parte delle neuroscienze che studiano, in genere su soggetti normali, le aree cerebrali e i meccanismi responsabili dei compiti mentali (memoria, attenzione, motivazione ecc.) e non di fenomeni fisiologici(fame, sete, visione dettagliata). Questo è stato reso possibile grazie all'uso delle tecniche di imaging (risonanza magnetica funzionale, PET, magnetoencelfalografia, elettroencefalografia ecc.) negli ultimi 30 anni.

Un altro ambito, quello della **neuropsicologia cognitiva,** studia le prestazioni cognitive dei pazienti che hanno subito delle lesioni cerebrali cercando di capire quali aspetti dell'attività cognitiva siano conservati o danneggiati attraverso lo studio della sede della lesione e dei sintomi conseguenti. È una disciplina molto sviluppata, particolarmente in Italia, con un aspetto anche riabilitativo (es. paziente con un ictus: quando la situazione si stabilizza il paziente può presentare emianopsia > il neuropsicologo riabilitatore quindi si occupa delle conseguenze cognitive del danno). Negli ultimi decenni in Germania, Inghilterra e anche in Italia ci sono dei approcci riabilitativi a questo riguardo.

Poi ci sono gli studi di attenzione, **la sindrome di neglect,** che è una sindrome neuropsicologica abbastanza frequente dove anche li ci sono i fenomeni di riabilitazine.

In conclusione, l'Introspezionismo è utile, però per essere considerato alla stregua di tutte le altre scienze naturali ha bisogno di fenomeni misurabili, osservabili, pubblici ecc.

Con questa idea si può studiare il grado delle funzione mentale che è l'obiettivo di questo corso.

A questo punto diamo la prima definizione di psicologia: **studio del comportamento umano ma anche animale** (perchè anche animale? Perchè ci dice molto rispetto al nostro comportamento senza dimenticare che non conta solo il comportamento come tale ma anche come espressione dei processi mentali che lo generano).

Giall'inizio del '900 ci si domandava come misurare il pensiero. Il **pensiero** avviene in modo istantaneo oppure un'operazione che richiede tempo? Questa è la cosiddetta cronometria mentale. Ci sono nell'ambito della psicologia due metodi: i metodi cronometrici che misurano la durata dell'operazione (tempo di reazione) e i metodi psicofisici che misurano la sensazione suscitata da uno stimolo (soglie percettive).

Il **tempo di reazione (TR)** è una delle tecniche più usate dalla psicologia sperimentale. È l'intervallo che intercorre tra la presentazione di uno stimolo e l'emissione della risposta. Il più semplice tempo di reazione è quello che si ha quando su un monitor compare un pallino luminoso e il soggetto deve schiacciare un tasto il più velocemente possibile. Serve un altoparlante per emettere il suono di preparazione. Poi fra il suono di preparazione e l'arrivo dello stimolo visivo ci deve essere un intervallo randomizzato. Oltre questo il soggetto deve tenere la testa fissa poggiandola su una mentoniera. (slide 16)

Il tempo di reazione di solito in un giovane normale è di circa 200 ms. Ma questo tempo che si misura a cosa è dovuto? Ad una componente motoria (si devono attivare i muscoli per compiere l'azione richiesta) che rimane solitamente fissa e al cui studio si dedica il fisiologo von Helmholtz.

Però se si deve interpretare il tempo di reazione si devono considerare vari fattori che influiscono sul TR:

> Fattori legati allo stimolo:

- **la modalità sensoriale:** (visione, udito, tatto ecc): se si deve rispondere ad un click si risponde più velocemente perchè la parte sensoriale nell'orecchio è molto più rapida di quella visiva. Questo perchè in quella visiva ci sono tutti i recettori, il bleaching (scoloramento dei recettori), si deve arrivare alle cellule gangliari, ma soprattutto c'è tutto il processo biochimico dei recettori.
- **l'intensità dello stimolo**: tanto più lo stimolo è intenso tanto più veloce è il tempo di reazione. Probabilmente perchè si reclutano più neuroni nella zona interessata, quindi per processi di sommazione alla fine tutto avviene più velocemente. Per altri invece si spiega perchè si reclutano delle vie più veloci sensibili solo a stimoli più intensi.
- **numerosità e complessità dello stimolo:** se nel test invece di un pallino ne metto due, il tempo di reazione è più veloce. Verrebbe da dire che ciò accade perchè aumenta l'intensità globale dello stimolo, ma invece succede perchè se anche io diminuisco le dimensioni dei

due stimoli in modo da ottenere che la somma dei due mi dia l'intensità di quello grande il tempo di reazione comunque è più veloce.

- **altri parametri fisici:** contrasto, on-off, colore, movimento, frequenza spaziale
- **istruzioni e paradigma sperimentale:** Ilwarning signal, segnale per avvertire il soggetto dell'arrivo dello stimolo, fa diminuire il TR. Il catch trial, per evitare che il soggetto risponda a caso faccio partire il warning signal ma non faccio arrivare lo stimolo. Il feedback su anticipi, dove il soggetto puo essere tanto manioso ad essere veloce che tende di anticipare. Questo si nota perchè i tempi di reazione non possono andare sotto un certo livello, cioè è fisologicamente impossibile.

> Fattori legati al soggetto:

- **età**: la velocità diminuisce con l'età
- **fatica, stress, alcool, farmac**i ecc.
- **sesso:** dati contrastanti- in genere nei compiti semplici i maschi sono più veloci, mentre le donne sono più veloci nei compiti più complessi
- **motivazione:** dando crediti o soldi
- **attenzione**
- **criterio di risposta:** vale per tutti gli approcci, non solo psicologici ma anche medici e la risposta può essere stringente o lassa, dipende dalla personalità del paziente: il paziente con criterio stringente non risponderà allo stimolo fino a che non sarà completamente sicuro di averlo visto o sentito, mentre il paziente con criterio lasso ha un atteggiamento meno rigido- si può determinare il criterio di risposta con la signal detection theory

> Fattori tecnici:

- **orologio del PC**: accuratezza del calcolo
- **t astiera:** senza problemi meccanici
- **schermo:** senza problemi meccanici

> Fattori relativi alla risposta:

- **tipo di effettore** (mano, piede ecc.)
- **unilaterali o bilaterali**
- **pressione o sollevamento** (tasto)

> Fattori relativi al compito:

- teoria degli stadi. Paradigma di Donders.

Donders introdusse il Metodo Sottrattivo: si da come compito di premere un pulsante e si misura il TR. Poi si introduce un altro compito in cui compare un altro stimolo, per cui il soggetto ha il compito di premere solo quando vede ad es. il pallino giallo e non il bianco. Si vede che il TR si allunga perchè non c'è più soltanto l'apparizione pura e semplice dello stimolo, perchè bisogna decidere quando rispondere. Il tempo aggiuntivo è dato semplicemente dal tempo richiesto per discriminare tra giallo e bianco. (slide 24)

Donders suddivise 3 tipi di compiti:

- **Simple** (Rispondi a qualsiasi cosa vedi. Gli stadi sono: detenzione dello stimolo e l'esecuzione)

- **GO/No-GO** (Rispondi soltanto allo stimolo rosso. Gli stadi sono: detenzione, identificazione ed esecuzione)
- **Choice** (Rispondi al rosso con il bottone X e al verde con il bottone Y. Gli stadi sono: detenzione, identificazione, selezione risposta, esecuzione) (vedi tabella alla slide 25)

Esp. TR semplice 300 ms, quello GO/No-GO 400, quello Choice 600 se io sottraggo queste varie fasi ho una misura dei tempi mentali.

Il metodo sottrattivo richiede delle assunzioni molto forti:

- gli stadi devono avvenire in modo sequenziale e uno solo per volta
- gli stadi possono essere aggiunti o tolti senza che questo influenzi la durata degli altri quindi il passaggio da uno stadio all'altro è tutto o nulla
- il tempo di esecuzione della risposta motoria costante

Sternberg, uno psicologo moderne, fece la sua **critica più costruita del metodo sottrattivo di Donders** parlando di Metodo dei Fattori Additivi. Affermava che:

1. non si potesse accettare l'additività degli stadi (non posso sommare gli stadi senza influenzare il tempo necessario a terminare gli altri stadi)
2. la sottrazione fatta da Donders non fosse soddisfacente (non siamo sicuri che ad es. nella condizione GO/No-GO, considerata come discriminazione dello stimolo, non ci sia già anche una selezione della risposta)
3. non fosse chiaro che gli stadi aggiunti lasciassero inalterati quelli precedenti

Quindi Sternberg a sua volta ha elaborato un **Metodo Additivo** in cui si può verificare in quanto l'attività di uno stadio venga modificata dalla presenza di altri stadi variabili. Il modello non prevede di poter abolire stadi durante l'elaborazione. Gli stadi sono sempre presenti, varia solo la durata di ogni singolo stadio determinata dalle condizioni sperimentali.

(slide 31) Con il suo modello **paragona l'ipotesi additiva a quella interattiva**.

Esp dobbiamo rispondere a diversi stimoli, uno ad alta frammentazione ed uno no. Si vede che la risposta nel caso dell'alta frammentazione è più lenta. Ora aggiungo un'altra variabile: l'utilizzo della mano non dominante o la dominante. Se non ci fosse interazione tra le due situazioni, tutte e due le mani si comporterebbero allo stesso modo: la non dominante è più lenta, però si vede che la forma delle due curve è uguale.

Nell'ambito della risposta interattiva (che è quella che si verifica) si vede che le due mani non si comportano esattamente alla stessa maniera. La differenza tra le due curve è molto minore rispetto a quell'altra, la curva ha pendenza minore. Il concetto chiave è che se si aggiunge un'altra variabile, la teoria di Donders non è più accettabile.

Naturalmente non ci sono solo compiti semplici.

*(slide 32)*Per esempio noi possiamo avere **l'effetto Stroop**: se si prende un soggetto e gli viene data una lista di parole scritte in colore diverso ma hanno anche un significato di colore (es. parola blu scritta in verde). Si misura quanto tempo il soggetto ci mette a dire il colore non la parola e si vede che il tempo di reazione è molto più rapido ovviamente quando il colore dell'inchiostro corrisponde al colore scritto.

Questo vuol dire che il TR è determinato anche da fattori complessi. Certe forme di attenzione sono automaticamente attivate dal significato: la nostra mente è talmente abituata a leggere che lo fa in maniera automatica, non si può prescindere da quello che c'è scritto.

Poi si possono registrare i tempi di reazione per stimoli ruotati. Es. premere il pulsante per decidere se una certa lettera in una posizione canonica oppure ruotata. **Il TR aumenta quanto più l'orientamento è lontano da quello canonico.**

Poi si possono creare compiti nei quali il soggetto deve dire se due stimoli sono uguali o diversi e si nota che ci sono dei livelli diversi di regolazione: ci può essere uguaglianza puramente fisica, identità di nome oppure differenze fisiche e di nome. **L'identità fisica è 100 ms più veloce perchè nell'identità di nome è richiesta più elaborazione cognitiva**.

APPRENDIMENTO

(Slide della lezione apprendimento)

Sempre nell'ottica comportamentale come si può definire l'apprendimento? **È una variazione duratura del comportamento individuale che dipende dall'esperienza specifica.**

I tre concetti sottolineati sono molto importanti, perchè servono per distinguere dal comportamento istintivo (esp del cane che riece a distinguere 2 oggetti, mandria di cavalli che vanno nella stessa direzione tutti insime- sono cose instintive). Istintivo è qualcosa che nasce, si manifesta assolutamente solo nel momento in cui è avvenuta la maturazione di quella parte del cervello necessaria a quell'azione anche senza esperienza precedente (esp. la beccata del pulcino, la femmina del ratto che alla prima gravidanza si crea il nido, il camminare del bambino dove finchè non si sviluppa il sistema piramidale il bambino non cammina, le bizze del bambino, sono tutti esempi di comportamento istintivo che non necessitano di apprendimento ma solo della maturazione del sistema nervoso).

Ci sono due categorie di apprendimento: 1) Non associativo 2) Associativo

1. **Non Associativo**

Ci sono due tipi di apprendimento non associativo:

- l'abitudine: la riduzione di una risposta comportamentale riflessa, cioè non imparata, in seguito alla presentazione ripetuta e regolare di uno stimolo non nocivo (es. Aplysia: se si tocca il manto di questa, l'animale si retrae, continuando a toccarlo si retrae ma ad un certo punto smette di ritrarsi)
- la sensibilizzazione: aumento per un certo periodo di tempo di una risposta riflessa ad una vasta gamma di stimoli a seguito della somministrazione di uno stimolo intenso o nocivo (es. pestare la zampa al gatto di casa, dopo basta toccarlo perchquesto reagisco esageratamente)

Sono fenomeni molto semplici che si possono ritrovare anche in animali molto semplici.

Studi di Kandel: studi su una medusa tenuta in un bagno di acqua marina. Si tocca il sifone della medusa, viene eccitato un neurone sensoriale che attraverso gli interneuroni va ad eccitare il

motoneurone che fa contrarre la vescica che poi se toccata causa gli ustioni. Quando l'animale si abituato a forza di toccarlo sempre nello stesso modo, si vede che c'è un fenomeno inibitorio a livello degli interneuroni e quindi non c'è più l'attivazione del neurone motorio. L'apprendimento avviene qui, a livello di questi interneuroni.

Questi studi hanno dimostrato come ci siano dei fenomeni molto importanti gia a livello sinaptico.

1. **Associativo**

Si ha quando si vogliono studiare fenomeni più complessi. Il primo ad essersene occupato fu **Pavlov** (fisiologo russo) che studiava la fisiologia del sistema digerente. Si accorse che gli animali dei suoi studi cominciavano a salivare alla solo alla vista degli stimoli ma anche di stimoli ambientali (es. il camice del ricercatore) ancora prima che ci fosse il cibo in bocca. In più queste reazioni non erano un fenomeno fisiologico innato ma appreso.

Nei suoi studi utilizzò animali a cui veniva inserita una cannula a livello del dotto di Stenone per raccogliere la saliva prodotta.

L'apprendimento consiste in questo: innanzitutto si prova che uno stimolo neutro (es. suonare un campanello o un diapason) di per se non provoca una reazione nell'animale, tanto meno una reazione di salivazione (la conditio sine qua non). Poi si usa un pezzettino di carne che ovviamente provoca salivazione (stimolo incondizionato), che viene chiamato **riflesso incondizionato**, cioè che presente non necessità di essere imparato. Se il ricercatore mette insieme i due stimoli per un certo numero di volte la prova cruciale è che ad un certo punto il solo campanello produceva salivazione, stabilendo cosi il **riflesso condizionato** (condizionato dalla presenza di questo stimolo neutro). La risposta di salivazione era un pochino minore rispetto a quella originale incondizionata ma era sempre evidente.

(slide con prima, durante e dopo condizionamento)

Le cose si sono un po' complicate perchè si è visto che lo stimolo condizionato e quello incondizionato dovrebbero essere simultanei ma possono essere anche un pò distanziati (ovviamente il condizionato sempre prima dell'incondizionato).

Se si crea un grafico con in ordinate la quantità di saliva che viene prodotta e in ascisse il numero di trials, si vede che la quantità di salivazione aumenta fino ad arrivare ad un plateau.

Si può condizionare ovviamente anche facendo altre cose come ad esempio studiare la latenza in secondi con cui si instaura il fenomeno e si vede che la latenza diminuisce con l'aumento del numero di prove (*di conseguenza aumenta la velocità con cui si instaura il fenomeno*).

La percentuale di risposte condizionate va da un 20% nei primi dieci e aumenta fino ad arrivare al 90% (non sempre tutto o nulla), quindi indipendentemente dalla quantità di saliva c'è anche da considerare la percentuale di volte in cui il cane risponde.

Si può fare anche con l'uomo studiando il riflesso di ammiccamento (chiudere l'occhio quando qualcuno ci soffia dentro). (*Il professore fa vedere due video: uno sul riflesso di ammiccamento e uno sugli studi Pavlov....Quest'ultimo è: L'obbiettivo di Pavlov era di scoprire cosa potesse indurre la produzione di saliva, quindi fece in modo che la saliva prodotta dal dotto salivare del cane potesse essere raccolta in una provetta. Egli pensava che la produzione di saliva potesse essere dovuta ad un riflesso nervoso fisso. Concluse che il cane salivava automaticamente quando la sua*

lingua toccava il cibo. Chiamò questa risposta riflesso di salivazione*. Una volta che il cane acquisiva famigliarità con la procedura sperimentale iniziava a riempire la provetta di saliva prima che la lingua del cane toccasse il cibo. In questo modo Pavlov messe una barriera in modo che il cane non vedesse cosa stava accandendo dietro di essa. Introdusse uno stimolo indipendente dal cibo, il tik di un metrometro. Con il tempo il cane iniziava a produrre saliva con solo il tik del metrometro. Cioè iniziava a mettere in relazione il tik con il cibo. Cosi faceva anche con altri suoni. Chiamò questa nuova risposta il riflesso condizionato.*)

Poi si possono usare altre tecniche per esempio si può misurare invece della salivazione l'aumento del volume di una mano con il pletismografo. Lo stimolo incondizionato può essere l'immergere il braccio nell'acqua gelata oppure un leggero shock elettrico, cioè lo stimolo neutro è un buzzer. Quindi alla fine il soggetto presenta la risposta anche solo allo stimolo del buzzer.

La cosa importante che le risposte nel condizionamento pavloviano sono tutte del sistema vegetativo.

Un altro importante il fenomeno dell'**estinzione**: se ad un certo punto si smette di associare lo stimolo neutro con lo stimolo incondizionato la risposta al solo stimolo neutro diminuisce sempre di più fino a che non scompare.

(slide con la forza della risposta condizionata in ordinate)

In questo grafico si vede che la forza della risposta condizionata aumenta fino ad un massimo, poi se si smette di dare l'incondizionato e si da il condizionato da solo, diminuisce progressivamente. La cosa interessante che quando si ritesta dopo un po' si parte da un livello un po' più alto, in pratica rimane questo stimolo, anche se diminuito; quindi se si continua ad associare i due, si torna rapidamente al livello di forza di prima e lo si supera.

Pavlov vide che questo recupero dall'estinzione poteva succedere anche quando l'animale, che era già in una situazione di estinzione,cioè non rispondeva più se veniva distratto, riprendeva a rispondere. Questo gli fece capire che l'estinzione è un fenomeno attivo, cioè non una perdita della connessione stimolo-risposta, ma un fenomeno che richiede attenzione, dovuto ad un fenomeno attivo di inibizione che lui chiamò **inibizione interna**.

Altri 2 fenomeni importanti sono:

- la **generalizzazione**: stimoli *simili* allo SC(stimolo condizionato) tenderanno anch essi a suscitare la RC, secondo un gradiente per cui quanto più lo stimolo simile ad SC tanto maggiore la forza della risposta (es. se si condiziona l'animale con un certo tono e poi si cambia un po' lo stimolo, se gli stimoli non sono molto diversi l'animale risponde ad entrambi; c'è un gradiente per cui tanto più lontano sono dallo stimolo originale tanto meno c'è una risposta.
- la **discriminazione**: è il processo opposto alla generalizzazione e si ottiene attraverso una specifica procedura di condizionamento nella quale SI(stimolo incondizionato) è associato solo ad un tipo di SC. L'addestramento discriminativo si è rivelato uno strumento importantissimo per studiare le capacità sensoriali negli animali (es. se lo sperimentatore appositamente associa lo stimolo incondizionato solo ad un parametro, per es. ad uno stimolo di una certa frequenza, si vede che l'animale comincia a salivare solo a quello stimolo. Con questo metodo si può capire la capacità dell'animale di discriminare i suoni. Si possono anche vedere le capacità discriminative presentando al cane un cerchio e associandolo allo stimolo incondizionato, poi si può farlo diverso e non si associa niente, per

cui il cane saliva solo all'immagine giusta. Si presentano via via immagini sempre più simili al cerchio e si continua a non dargli niente per cui l'animale a questo punto diventa nevrotico perchè non sa cosa fare. È uno dei primi modelli di nevrosi secondo il quale la nevrosi si verifica quando il soggetto è incapace di risolvere una situazione)

Questi condizionamenti sono sempre fatti con stimoli appetitivi, cioè lo stimolo incondizionato è uno stimolo positivo (es. cibo,bere), però si possono usare anche stimoli aversivi cioè che avertono, discostano, allontanano (es. rumore fastidioso, shock elettrico). In questo caso però succede che basta un singolo accoppiamento stimolo condizionato-stimolo aversivo per produrre una reazione condizionata che persiste moltissimo, molto resistente all'estinzione. Questo fenomeno può spiegare alcuni comportamenti patologici.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 7/5/2013 (1)

Sbobina psicologia 7/5/2013 Prof. Marzi

Sbobinatore: Giulia Salandini

Revisore: Carli Geoffrey

Eravamo rimasti al condizionamento pavloviano e classico: questo dipende da uno stimolo che si da, che può essere appetitivo o aversivo, quando è spiacevole. Su questo ci sono molte versioni, ad esempio c'è la versione condizionata al cibo, ed è importante dal punto di vista evolutivo: quando un animale assaggia qualcosa che gli porta conseguenze nefaste, impara a non farlo più. Ci sono dei fenomeni frequenti, es. veleno per i topi. Questo tipo di condizionamento ha bisogno di pochissimi accoppiamenti tra stimolo condizionato e incondizionato. Ma ci si può sbagliare: effetto salsa bernese: se mangiamo qualcosa di particolare che non avete mai mangiato e poi stiamo male, si instaura un condizionamento in questo caso sbagliato. Un condizionamento aversivo ha tante implicazioni cliniche; ci sono degli esperimenti fatti da Watson negli anni 20 negli Usa, nei quali utilizza un bambino di pochi mesi, Albert: questo non ha nessuno paura degli animali. Quando Watson associò alla presenza dell'animale un suono spiacevole che lo faceva spaventare, dopo un po' notarono che Albert aveva acquisito un condizionamento aversivo e aveva paura di tutti gli animali, o comunque in generale del pelo (si spaventa anche con una coperta pelosa). Poi ci sono anche le ansie condizionate, es. andare dal dentista, sono automatiche e non ci si può ragionare su. C'è un legame tra vista di trauma e dolore provato.

Il condizionamento classico viene interpretato con un'associazione inconscia (…) e automatico. Si è anche pensato che si potrebbe pensare come un'associazione cognitiva, in cui viene imparato un concetto. Negli Usa furono fatti degli esperimenti in cui si vedeva che a uno stimolo condizionato es. lampo luce seguito poi da uno stimolo che spaventava l'animale, questo si bloccava: freezing. Poi fu fatto anche con un rumore, quindi stimolo condizionato e rumore: alla fine l'animale si abituava al rumore e non reagiva più con freezing. Problema: nessuno aveva comunque mai estinto stimolo condizionato da incondizionato, aveva solo perso il suo effetto. Quindi poi stimolo

condizionato da solo non provocava reazione, l'animale aveva imparato il concetto: dopo la luce non succedeva nulla. Rescorla (?) fece altri esperimenti importanti: nello stabilirsi di un riflesso condizionato ci vuole una continuità temporale, cioè suono e poi stimolo. Però non è sufficiente ciò. Ci deve essere anche una correlazione, una relazione robusta e consistente e duratura. Lui fece degli esperimenti in cui cambiava la correlazione: la prima è quella in cui lo stimolo condizionato è predittore veridico dello stimolo incondizionato e quindi c'è una correlazione positiva: tutte le volte che c'è uno c'è anche l'altro. ma ci può essere una situazione in cui non c'è correlazione, cioè lo stimolo incondizionato non è predittore dell'avvento dell'incondizionato, non sono correlati. Terza situazione: correlazione negativa. Lo stimolo condizionato predice l'assenza dello stimolo incondizionato. Rescorla dice che benchè ci sia un condizionamento deve esserci una correlazione positiva o negativa, quando è positiva il soggetto acquisisce una risposta condizionata ed è un condizionamento eccitatorio, quando invece è negativa c'è un condizionamento inibitorio. Quando non sono correlati il soggetto non mostra condizionamento. Quindi la condizione necessaria è la continuità temporale, ma non è sufficiente. Ora mostro due modi di interpretare diversamente la stessa cosa. Ci vuole una correlazione perché lo stimolo condizionato sia predittivo e formativo, il soggetto impara il significato di un certo stimolo. Invece (..del radicale?) queste correlazioni ci sono, ma influenzano i meccanismi di base e automatici, per la potenza della correlazione, senza che il soggetto capisca il significato.

FILMATI

Esiste un altro tipo di condizionamento, nell'apprendimento associativo, con presupposti diversi. Nasce negli Usa all'inizio del 900, dove uno psicologo (nome?) studiava l'apprendimento degli animali. Poneva un gatto in una scatola, rinchiuso e a digiuno. Il cibo era visibile all'esterno. Per poter uscire doveva premere una piattaforma con le zampe. L'animale per caso finisce sulla piattaforma e si apre la scatola. Dopo ripone il gatto nella scatola e calcola quanto tempo ci mette il gatto a ricompiere la stessa azione. A differenza dell'apprendimento umano, quello animale è per prova di errori (*non capisco esattamente il nome*): la probabilità che l'evento si verifichi (che il gatto schiacci la piattaforma) aumenta, ma si procede sempre per errori. Quando un'azione ha un effetto a positivo tende a ripetersi, l'opposto per una negativa. Notiamo la differenza al condizionamento classico perché qui in questo tipo l'emissione della risposta è il primo evento (se il gatto non schiaccia la piattaforma ,la scatola non si apre) mentre invece nel pavloviano l'animale è passivo. Poi per la fisiologia, uno coinvolge il sistema motorio somatico (quest'ultimo), mentre il pavloviano coinvolge quello vegetativo. Quindi (nome) fu il precursore con la legge dell'effetto, di un condizionamento detto operante, strumentale o Skinneriano. Operante perché è un processo attivo. Strumentale per la traduzione dall'inglese, 'strumentale a fare qualcosa'. 'Skinneriano' dal nome dello studioso. Skinner era uno psicologo di Harvard, aveva ideato la 'skinner box' (vedi immagine slide) per sperimentare sugli animali. L'animale viene posto all'interno e poi per caso tocca una leva e scende del cibo. Fa lo stesso di nuovo, e aumenta la probabilità che risucceda nel suo muoversi casualmente. Alla fine diventa bravo e con la zampa capisce che toccandola arriva del cibo, diventando velocissimo. Quindi quando la risposta è seguita da un esito positivo, è più probabile che si verifichi di nuovo. Lo stesso esperimento fatto su altri animali. Nel linguaggio di skinner, il cibo è chiamato Rinforzo, perché la probabilità che si verifichi quella risposta è rinforzato, termine tradotto dall'inglese.

FILMATO su Skinner

(divaga su un libro di Skinner…)

Questo è uno dei modelli più vicini all'apprendimento umano. Si può studiare anche la sensibilità cromatica dell'animale. poi c'è da studiare la differenza tra i vari tipi di rinforzo: il positivo (

animale preme e arriva cibo), il negativo (scossa alle zampe, se preme leva questa smette) aumenta la probabilità che l'azione (premere leva) accada. Quando l'azione diminuisce la probabilità si chiama condizione(?), che paradossalmente è detta positiva se è seguita da qualcosa di negativo (preme la sbarra e arriva la scossa). Si misurava anche la velocità di risposta dell'animale. una volta che è dato il rinforzo all'animale, questo comincia a rispondere ma ci vuole un po'. Anche quando si cessa il rinforzo, si ha una procedura di estinzione ma progressiva. Poi ci sono altre cose, il rinforzo secondario, circonda il positivo: esempio-Rumore della macchinetta che da il cibo. Inoltre ci sono comportamenti interessanti ,assimilati alla superstizione: se la macchina funziona male, e ti fa scendere un pezzo di cibo e l'animale si gratta, oppure se mettendosi in un punto preciso scendono più pezzi di cibo, questo tende a ritornarci (simile alla superstizione umana) . Poi c'è la relazione tra numero di trial rinforzati e la forza del condizionamento: quante più volte sperimento il rinforzo, tanto più difficile sarà l'estinzione. Poi c'è l'effetto della motivazione (es. fame) che influenza l'estinzione: se cesso il rinforzo, l'animale affamato continua di più rispetto a quello non affamato.

Questi modelli si applicano anche all'essere umano. Come Watson, anche Skinner usò la figlia per un esperimento: la mise in una di condizionatore, una scatola termostatata con delle leve poteva prendere cibo, aggiustare la temperatura, etc..(vedi immagine). Una cosa molto importante è il modo con cui viene somministrato il rinforzo, dato o ogni volta che fa l'azione corretta, oppure in maniera intermittente (o intervallo o a rapporto). Questa differenza di rinforzo ha implicazioni sulla resistenza all'estinzione: se usato il metodo intermittente il soggetto insiste molto di più prima dell'estinzione. Nel linguaggio skinneriano si dice che dopo rinforzo intermittente, il riflesso è più forte, c'è un'associazione più forte. Quindi i programmi di rinforzo possono essere continuo o intermittente.

La velocità di risposta è simile nei due casi. Poi si può usare questa tecnica per l'apprendimento animale. il ratto è studiato, animale semplice, che riesce a distinguere le forme, oppure verticalità o orizzontalità.

(vedi immagine)

Ci sono due porte, una è chiusa e l'altra è scorrevole. L'animale salta e arriva al cibo. Oggi questi studi servono per farmacologia e sono automatizzati. Si è visto che può imparare non solo le forme ma anche il concetto di verticalità, ad esempio. (vedi immagine)

Il condizionamento di Skinner è alla base dell'addestramento degli animali: se voi dovete insegnare al cane di saltare nel cerchio, dovete usare le tecniche dello shaping, cioè modellamento dell'azione successiva. Questo vale anche per gli umani.

DOMANDA-se con le tecniche skinneriane si prescinde da qualsiasi interpretazione mentalistica (ovvero che uno ha capito un concetto) come mai qui si dice il contrario?

Una cosa è la teoria e una l'uso delle teorie per studiare altre cose. In questo caso si usa il rinforzo come tecnica e non si prende il concetto puro skinneriano ,si è più elastici.

Se uno vuole insegnare al cane a saltare in alto, lo si fa gradualmente premiandolo ai vari step. (vedi immagini)

La punizione/condizione(?) è un evento che rende meno probabile la risposta, tende a bloccare il comportamento e non è usata. Ci sono paragoni col comportamento umano: gioco d'azzardo.

Questo è un rinforzo intermittente, vedi slot machines. In genere in tutte le nevrosi si hanno queste relazioni spiegabili così.

Abbiamo visto che quando c'è una punizione ci si può comportare in vari modi. Finora abbiamo visto un tipo di apprendimento associativo, ma ce ne sono vari tipi : pavloviano e skinneriano. Accumunati da crearsi di un rapporto stimolo- risposta. È sempre un collegamento tra i due. A questo punto c'è stata una critica: si è visto che per tutti i comportamenti ci sono degli apprendimenti in cui non c'è legame tra stimolo e risposta. Secondo Pavlov e Skinner ci deve anche essere un legame temporale. Il problema di stimolo- risposta è anche un problema fisiologico: se c'è continuità tra stimolo e risposta, non si hanno grossi problemi. Quando si crea un'associazione tra i due, c'è una risposta consecutiva. Quando non c'è relazione stimolo-risposta oppure passa del tempo tra uno e l'altro, serve qualcosa che mantenga l'informazione data dallo stimolo fin che non c'è la risposta. La nostra corteccia è equipaggiata per fare questo con loop tra neuroni corticali rimanendo in maniera dinamica con circuiti riverberanti. Per animali semplici il discorso è diverso. Uno psicologo canadese ha studiato molto questo sistema e ha ipotizzato l'esistenza di processi cerebrali che avvengono tra stimolo e risposta: gruppi di neuroni accumunati perché rappresentano una certa informazione. Prima che intervenga la memoria a lungo termine ci sono dei processi dinamici. Questi sono interposti tra stimolo e risposta quando questa non può o non segue necessariamente.

(nome di qualcuno) aveva studiato il modello (…) che diceva che quando c'è una connessione tra neuroni e sono attivi simultaneamente, si creano assemblee cellulari. Quando si formano queste io posso avere dei processi per esempio A crea assemblee, B invece se non c'è attenzione viene ignorato a differenza dell'A che è sempre considerato. Succede che in questi esempi no stimolo-risposta sono vari. Il più semplice è l'apprendimento latente(?) – esempio del procione: impara che dove si accende la luce, se la segue uscendo dalla porta trova il cibo (vedi immagine). Poi si cerca la risposta ritardata, ovvero si accende la luce, si impedisce all'animale di muoversi per un po' e solo dopo questo è libero e deve perciò ricordarsi l'informazione, cosa non ovvia. Da un punto di vista dell'interpretazione dell'apprendimento, è che l'animale deve avere una rappresentazione mentale dello stimolo, deve mantenere l'info nel cervello. In varie specie c'è diversa specie di tolleranza. Le risposte ritardate possono essere spaziali o non spaziali, es. figura.

(vedi immagine scimmia)

Qui vi mostra differenza tra apprendimento skinneriano e non. Nocciolina sotto uno dei due fogli, uno ha sopra un cerchio e l'altro una x. L'animale provando a sollevare, impara a capire dov'è – apprendimento Skinneriano.

Se invece c'è la nocciolina, ma l'animale viene 'isolato' dai fogli tramite una tenda non c'è lo stimolo- apprendimento non skinneriano. No stimolo che triggera la risposta.

Un altro psicologo americano è andato oltre: se un animale deve uscire da un labirinto, si crea una mappa cognitiva, che gli serve anche nel caso la scatola fosse un'altra.

Condizionamento ritardato: tra stimolo e risposta intercorre del tempo e interferenze. Ratto messo di fronte a due contenitori, uno ha zucchero e l'altro saccarina. Beve questo, gusto nuovo, mai trovato in natura. Poi animale è lasciato libero di fare ciò che vuole (intervallo tra stimolo e risposta). Poi gli viene provocata la nausea. Dopo rimesso di fronte alla scelta saccarina-glucosio: sceglie il glucosio. Questo è effetto salsa bernese. L'animale erroneamente attribuisce alla saccarina l'effetto in realtà indotto dai raggi x che gli hanno effettivamente dato la nausea. Questo viene studiato

perché tra stimolo scatenante saccarina e l'effetto passa tempo: è qualcosa di non semplicemente pavloviano!

Pre-condizionamento sensoriale: è possibile verificare un apprendimento a seguito di stimoli senza che ci sia una risposta? secondo Pavlov e Skinner no. È stato fatto un esperimento in cui un coniglio in una gabbia, viene fatto sentire un suono e una luce continuamente. Poi a un suono viene associato uno stimolo aversivo, cioè una scossetta. Suono-scossa. L'animale impara a evitarlo saltando. Quindi gli viene rappresentata la luce: salta! Quindi l'accoppiamento esiste, trasferisce l'apprendimento dal suono alla luce.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 8/5/2013 (1)

Lezione di Fisiologia II e Psicologia

Mercoledì 8 maggio 2013, prima ora.

Sbobinatore: Giulia Sartori

Revisore: Cristina Chiamenti

Continua l'elenco degli apprendimenti non stimolo – risposta:

- **apprendimento percettivo**: è la situazione in cui, senza che ci sia un rapporto tra stimolo e risposta ben preciso, il soggetto tende a migliorare la sua percezione.

Ad esempio: l'istologo che guarda il microscopio, vede da un punto di vista sensoriale la stessa cosa che vede uno di noi o un non esperto. L'istologo esperto però ci vede di più. La differenza per cui lui vede di più è l'apprendimento percettivo, dovuta all'esposizione ripetuta alle immagini del microscopio. Lo stesso vale per il radiologo.

Anche in questo caso, non c'è una concatenazione stimolo – risposta, ma si instaura un meccanismo implicito, senza rendersene conto.

- **Apprendimento ad apprendere *(learning set)***. Un esempio è quello delle lingue: più lingue un individuo impara, più diventa veloce ad impararle anche se sono lingue completamente diverse. Questo è stato riscontrato anche negli animali. Ad esempio, posso far imparare alla scimmia a discriminare delle forme, come una croce e un cerchio. Se poi cambio le forme in un rombo e un rettangolo, la scimmia impara di nuovo. Continuando a cambiare, vedo che l'animale diventa progressivamente più bravo e più veloce a discriminare.

Questo è un evento umano molto importante: ad esempio lo studente intelligente facendo esami impara come studiare e che strategie adottare.
Queste situazioni prendono il nome di **metacognizione** e rappresentano la capacità di un individuo di utilizzare le proprie capacità cognitive in maniera adeguata, regolare i processi di conoscenza, scegliere le strategie adatte, pianificare il ragionamento, ecc.. Anche nella scimmia ci sono apprendimenti di alto ordine: ad esempio, si può vedere che anche un macaco riesce ad apprendere il concetto di pari e dispari. Se gli si mettono due oggetti pari uguali e uno dispari diverso dai precedenti, e la scimmia impara che il premio è sotto quello dispari, quando si scambiano gli oggetti in modo che quello che prima era dispari ora sia pari, e viceversa, si vede che l'animale impara a riconoscere quello dispari. Anche questi sono fenomeni che prescindono dall'associazione stimolo-risposta.

- **Apprendimento per imitazione- osservazione**. Contrariamente a quanto si crede, le scimmie osservano ma non imitano molto. Questo meccanismo ha però grande importanza nell'apprendimento umano, soprattutto da un punto di vista sociale, per l'imitazione degli stili sociali (es: adolescente che impara dal bullo del bar a tatuarsi).

- **Apprendimento insight, o intuizione**. È la forma più nobile di apprendimento, di cui però non si conoscono bene i meccanismi. È stato studiato negli scimpanzè dallo psicologo austriaco Wolfgang Köhler che durante la seconda guerra mondiale stabilì una colonia di primati a Tenerife. Dal momento che questi animali vivevano liberi nella colonia, poté fare delle osservazioni in condizioni più o meno naturali. Provò ad esempio ad appendere una banana in alto, in modo che gli animale non potessero arrivarci, e vide che questi, affamati, si aggiravano attorno alle banane nervosamente. Nel recinto c'erano però delle casse sparse alla rinfusa: ad un certo punto, uno degli animali mise le casse una sull'altra, ci salì sopra e prese le banane. Questo è chiamato apprendimento a intuizione. Köhler vide anche che la capacità di imitare non è tanto sviluppata, in quanto non avveniva immediatamente che altri animali facessero la stessa cosa.
Un altro esempio: una tribù di scimpanzé della savana si cibava di patate. Ad un certo punto uno di questi lavò una patata in un corso d'acqua vicino. Qui si verificò un'imitazione di tipo sociale, anche se non immediatamente, fino a che lavare le patate è diventato patrimonio della specie.
Un altro aspetto è l'uso di utensili: ad esempio, lo scimpanzé ha imparato a posare un bastone dove ci sono delle formiche, queste salgono lungo il legno e lo scimpanzé le mangia. Se però le formiche stanno al di là di una staccionata e il bastone è troppo corto, ma si forniscono due mezzi bastoni che si possono incastrare uno con l'altro, si vede che ad un certo punto qualche animale li infila e li usa. Queste sono forme di apprendimento tipiche del genere umano ma presenti anche nei primati di più alta posizione della scala evolutiva.
Quindi, *[cfr slide]* mentre un animale più basso nella scala zoologica, come la gallina, posta in una gabbia di fronte a cibo che non riesce a raggiungere, ad un certo punto rinuncia e se ne va, lo scimpanzé prova a trovare soluzioni finché non trova la porta ed esce.

La **psicologia sociale** studia molto gli stili di comportamento. Un esempio è lo studio dell'aggressività e di come questa possa essere imparata dai bambini attraverso alcuni modelli, come la televisione. Si va verso studi più complessi di apprendimento.

LA MEMORIA

La memoria è la conseguenza logica dell'apprendimento, in quanto se non c'è memorizzazione non c'è nemmeno la capacità di apprendimento.

Un concetto molto importante, per quanto riguarda lo studio delle funzioni psichiche, è una grande interdisciplinarietà. Per chi fa ricerca, le varie materie tradizionali (fisiologia, psicologia, neuroanatomia, neurologia...) sono un'unica cosa: si parla infatti di **neuroscienze**.

Quando si studia una funzione come la memoria, ci sono vari livelli di approccio: c'è un primo livello puramente comportamentale (studio degli aspetti cognitivi della memoria), poi ci sono gli aspetti neurali, che possono essere a livello di grandi sistemi, circuiti, singole cellule. In questo caso, lo studio si fa prevalentemente sull'animale e in casi più rari sull'uomo durante le operazioni neurochirurgiche. Si può anche lavorare in vitro, con colture di tessuti, oppure a livello del singolo canale ionico.

Tutti questi metodi hanno un pro e un contro, cioè c'è un trade off (vantaggi e svantaggi). Ad esempio, per quanto riguarda la risoluzione temporale *[cfr slide]*, questa può andare dal millisecondo, ai giorni, fino agli anni e, per quanto riguarda la risoluzione spaziale, può andare dal livello della singola sinapsi a tutto il cervello.

Se si studiano pazienti con lesioni croniche del cervello, non si ha più risoluzione temporale, e anche la risoluzione spaziale non segue le mappe citoarchitettoniche di Brodmann, ma l'irrorazione sanguigna (es: un infarto a livello della linea cerebrale media comporta una lesione che colpisce mezzo cervello).

Ci sono invece esami che hanno un'ottima risoluzione temporale *[cfr slide]*, come ad esempio l'elettroencefalogramma, in particolare i potenziali evocati o evento- correlati, oppure la magnetoencefalografia. Con un po' meno risoluzione troviamo poi la risonanza magnetica funzionale, ancora meno la tomografia ad emissione di positroni (PET), l'imaging ottico, la stimolazione magnetica transcranica, e così via. Quindi le neuroscienze possono usare metodi diversi a seconda del problema da studiare.

In generale, apprendimento e memoria, a differenza dei fenomeni istintivi, devono per forza essere basati sull'esperienza, che causa modificazioni plastiche a vari livelli del SNC, dal canale ionico, alla membrana, alla sinapsi, ai circuiti.

L'unico punto del neurone dove si può razionalmente pensare che avvengano delle modificazioni plastiche, sono le sinapsi e non a livello dell’assone o del nucleo della cellula. Nel SNC ogni neurone ha decine di centinaia di sinapsi e funziona come un centro integratore.

Per quanto riguarda la memoria, chiunque potrebbe distinguere tra:

- **memoria a breve termine**

- **memoria a lungo termine**

La parte importante di questa differenza non è la componente temporale, ma quella funzionale perché i due tipi di memoria sono fondamentalmente diversi: cioè sia la struttura neurocognitiva che quella fisiologica sono diverse.

La memoria a breve termine è fragile: può essere deteriorata da un trauma o influenzata da elettroschock, droghe, ecc..

La memoria a lungo termine invece dura di più, e soprattutto è più resistente: se non si va incontro a demenza, il proprio nome e cognome si ricordano sempre. È basata quindi su meccanismi diversi.

Il passaggio da memoria a breve termine a lungo termine prende il nome di **consolidamento**. Cioè la traccia mnemonica, da fragile e dinamica, passa ad uno stadio più solido.

Il più semplice **modello di memorizzazione**, che quasi tutti gli psicologi sottoscriverebbero, è:

imput (esterno) → stadio di memoria a breve termine. → Da qui può essere dimenticato →oppure mandato in memoria a lungo termine. Da questo stato, può essere ripreso attraverso il recalling, richiamo (es: se devo comporre il numero di telefono di una persona che conosco, pesco nella mia memoria a lungo termine per portare il numero in memoria a breve termine e comporlo sul telefono, poi lo rimetto in memoria a lungo termine). Quindi la memoria a breve termine ha anche l'importante funzione di richiamare un elemento dalla memoria a lungo termine. In un certo senso, la memoria a breve termine ha una posizione nobile nella nostra mente, e, forzando un po' il concetto, si potrebbe dire che rappresenta la *coscienza*. Coscienza non in senso morale, ma nel senso di consapevolezza del vissuto mentale della persona. La memoria a breve termine è l'interfaccia tra lo stato di coscienza attuale e il patrimonio mentale di una persona.

C'è da dire anche che le cose si complicano dal punto di vista della psicologia cognitiva, perché tra l'imput sensoriale e la memoria a breve termine, gli psicologi hanno inserito un altro stadio chiamato in vario modo: **memoria sensoriale**, magazzino sensoriale, per il visivo: memoria iconica, per l'uditivo: memoria ecoica, per il tattile: memoria aptica...

Questo è stato necessario perché quando siamo esposti ad uno stimolo sensoriale, spesso questo stimolo è brevissimo. Ad esempio, per il visivo, se proietto una parola per 10 ms siamo capaci di leggerla, ma il tempo necessario per leggerla (misurabile come tempo di reazione) è ben maggiore: ci vogliono almeno 200-500 ms. Questo è possibile perché lo stimolo sensoriale permane non nella retina, ma nella corteccia visiva per un tempo molto più lungo di quello della esposizione fisica. Questo vale anche per l'udito: per interpretare una parola, dobbiamo fondere i fonemi di ogni lettera: se non ci fosse memoria ecoica, non sapremmo decifrare un discorso.

Questo magazzino, questa memoria (d'ora in avanti consideriamo come memoria iconica, perché quella visiva è la più studiata) è ben diversa da quella a breve termine: a questo livello infatti la memoria è ben divisa a livello sensoriale e non è strutturata da un punto di vista cognitivo. Cioè, i processi di codificazione, decisione, le strategie, cominciano solo a livello della memoria a breve termine.

Come si dimostra lo stadio della memoria sensoriale?

La dimostrazione più convincente è stata data da Sperling, psicologo americano, con l'esperimento del **partial report**.
Si fa innanzitutto un esperimento di questo tipo:

- Si fa vedere una matrice di 12 consonanti (in modo che l'individuo non possa creare delle parole) per circa 50 ms. Il fatto che gli elementi siano 12, implica che siano oltre lo **digit span**, il magico numero sette (più o meno due) che rappresenta il limite della memoria a breve termine.

- Si chiede all'individuo di inserire in una matrice vuota le lettere

- Si vede che il soggetto non se le ricorda mai tutte. In genere se ne ricorda sette

Perché la nostra memoria ha questo limite?

Nell'esperimento del riporto parziale, al posto di chiedere al soggetto di ricordare tutti gli elementi, se ne chiede solo una parte, ad esempio presentando una freccetta che indica una riga casuale della matrice. La cosa importante è <u>quando</u> viene presentata la freccetta. *[cfr slide]*. Nel grafico è rappresentato il ritardo con cui viene presentato il segnale (il tono, che è equivalente alla freccetta) e le lettere correttamente ricordate. Si vede che:

- quando il tono viene presentato prima, il soggetto è molto bravo;

- se viene presentato simultaneamente, il soggetto è molto bravo;

- se viene presentato successivamente,dopo che le lettere sono andate via, il soggetto deve pescare dalla propria mente: se la freccia arriva subito dopo (es: 150 ms), la prestazione è buona. La prestazione peggiora con il crescere del ritardo, finché, quando il tono viene presentato dopo un secondo, la prestazione è indistinguibile da quella che si avrebbe senza freccia.

Interpretazione: nel momento in cui si presenta il display e poi lo si toglie, si ha una persistenza mentale dell'immagine da cui il soggetto va a pescare la risposta giusta. Questa però decade rapidamente, tant'è che dopo un secondo non c'è più, e il soggetto dispone solo di quanto immagazzinato in memoria a breve termine. Dimostrazione della memoria sensoriale.

Domanda: perché se al soggetto si chiede di ricordare una riga (4 elementi), poi nel grafico vediamo che ne ricorda dieci?

Risposta: perché il numero dieci si riferisce ad una percentuale.

Ci sono anche altre dimostrazioni:

- Fenomeno del **backward masking**, mascheramento retroattivo.
Si presenta uno stimolo visivo, ad esempio una lettera, e subito dopo una maschera visiva (come

uno schizzo, un ghirigoro, cioè noise visivo). Se questa maschera viene presentata dopo un breve intervallo, lo stimolo non viene percepito. Se però la maschera viene presentata dopo un secondo, non c'è più memoria iconica, ma memoria a breve termine, quindi la maschera non ha più nessun effetto.
Nel primo caso, infatti, la memoria iconica è stata disturbata dalla maschera, mentre nel secondo caso, il soggetto aveva già avuto tutto il tempo necessario per i suoi processi cognitivi.

- Esperimento: presento un pallino luminoso per un certo tempo e poi chiedo quanto è durato lo stimolo. Il soggetto deve indicare la durata con un sistema acustico: il soggetto aggiusta da durata del segnale acustico in modo che la sua durata corrisponda a quella dello stimolo luminoso. Con questo esperimento, si vede che ad una durata reale di 10 ms, fa fronte una durata soggettiva di 250 ms. Cioè il soggetto internamente percepisce una durata dello stimolo molto più grande.

- Altre dimostrazioni: si muove una sigaretta accesa e si vede che la traccia rossiccia rimane per un po'. Fenomeno legato alla persistenza della memoria centrale.

In generale, in psicofisica visiva, per decidere se un fenomeno è periferico o centrale, ci si basa sul trasferimento interoculare: cioè tutte le cose che non trasferiscono da un occhio all'altro sono relative ad un fenomeno retinico, perché tra i due occhi non ci sono comunicazioni (queste insorgono dopo che l'imput di un occhio si congiunge con quello dell'altro occhio, cosa che avviene parzialmente in corrispondenza del genicolato, e poi in modo completo solo a livello della corteccia visiva primaria). Quindi, se un fenomeno trasferisce da un occhio all'altro, è considerato post-genicolato, se invece non trasferisce, è considerato retinico.

Memoria di lavoro

È l'aspetto della memoria a breve termine, quando questa è usata in una situazione specifica (ad esempio, comporre un numero di telefono). Non c'è interesse a memorizzare l'informazione, ma farlo serve per lavorare.

La memoria di lavoro può essere di tipo verbale- uditivo (ricordare le parole udite) o verbale- visivo (ricordare le parole scritte). Queste fanno parte del magazzino fonologico: cioè la memoria di lavoro mantiene l'aspetto fonologico.

Ad esempio, se leggo un numero di telefono e poi lo vado a digitare, non ricordo come è scritto, ma il suo suono dei numeri detti (infatti spesso lo si dice a voce alta). Questo non può avvenire sempre: a volte bisogna ricordare cose che non si possono esprimere a voce, e in tal caso si utilizza la memoria visuo-spaziale (es: ricordare un dipinto, una disposizione di locali).

Per questo tipo di memoria, è importante la corteccia prefrontale. Il **modello di memoria di lavoro** è stato formulato dallo psicologo inglese Baddeley nel 1995:

Loop fonologico o Sketchpad visuo-spaziale → **esecutivo centrale**

Questo esecutivo centrale è una specie di elaboratore che smista le informazioni comandando le varie operazioni. Quando le informazioni sono di tipo visuo-spaziale, l'esecutivo centrale le porta ad

una semantica visiva, quando invece sono verbali, le porta al linguaggio. Tutti e due i tipi di informazioni possono poi essere portati alla memoria a lungo termine.

Si può arrivare alla memoria fonologica sia con imput visivo, cioè con un codice ortografico, sia con un imput uditivo *[ci sono delle slide su questo fenomeno e sull'importanza dell'attenzione, ma il prof ha sorvolato, NdR]*.

La memoria di lavoro, ricapitolando, ha almeno tre funzioni importanti:

1. mantenimento dell'informazione in un magazzino temporale;
2. filtraggio dell'informazione, a causa della propria capacità limitante. Permette di eliminare gli elementi ridondanti. Ciò è compito dell'attenzione;
3. recupero.

La memoria a breve termine ha delle limitazioni: diamo una lista di elementi ad un soggetto, come delle parole senza senso, poi si aspetta un po' e poi gli si chiede di ripetere gli item (le parole) che ricorda. Se si mette in una scala la posizione delle parole che sono state somministrate e la percentuale di parole ricordate, si vede che si ricordano meglio le ultime e le prime, peggio quelle in centro. Ma la curva non è simmetrica, perché le ultime si ricordano meglio delle prime. Questo avviene perché sono più recenti e non hanno interferenza. Questa è una delle leggi della memoria a breve termine: quanti più item si aggiungono, tanto minore è la probabilità che questi vengano ricordati, perché interferiscono l'uno con l'altro. Le prime e le ultime hanno uguale minore interferenza, ma le ultime sono più recenti.

Differenze tra la memoria iconica e la memoria di lavoro:

- *Capacità*. Ha più capacità la memoria iconica, che per definizione ha capacità corrispondente all'informazione presentata (se si presenta un display visivo, la memoria iconica comprende tutti i suoi elementi, anche se poi decade).

- *Suscettibilità all'interferenza*. Molto maggiore nella memoria iconica.

- *Durata*. Per la memoria iconica: 1-2 secondi, anche se cambia a seconda delle condizioni: se lo stimolo dura tanto, la memoria iconica non serve, perché dura pochissimo e non si può misurare. Quanto più breve è lo stimolo, tanto maggiore è la durata della memoria iconica. Se dura tanto già lo stimolo la memoria iconica dura poco perché subentra subito la memoria a breve termine.

- *Contenuto*. La memoria iconica ha un contenuto uguale a quello fisicamente presente, cioè è una copia fotografica dello stimolo, su cui si possono fare solo delle semplici operazioni cognitive. Sparling ha dimostrato che sulla memoria iconica si può localizzare lo spazio giusto. Se però si vanno a disordinare le lettere di un display e si chiede al soggetto di indicare la posizione di una tale lettera, la memoria iconica è impotente, perché a questo livello non c'è stata codificazione, che avviene solo a livello di memoria a breve termine.

In un altro esempio di masking *[cfr slide]*, la maschera è un cerchio attorno allo stimolo. Si vede che il cerchio maschera lo stimolo, seppur non coprendolo. Questo si chiama beta contrasto *[il prof ha detto di tralasciare, NdR]*.

Basi neurali della memoria di lavoro

Il ragionamento della neuropsicologia è diverso da quello della neurofisiologia. La neurofisiologia infatti va a registrare dalle singole cellule, mentre la neuropsicologia studia i soggetti con lesioni cerebrali per capire a cosa serviva quella zona del cervello che ora non funziona più. Queste due discipline oggi si mescolano a livello di tecniche di imaging, perché con la risonanza magnetica funzionale si vede cosa succede nel cervello.

La logica per comprendere le basi neurali della memoria di lavoro, è cercare pazienti che abbiano un deficit specifico di memoria di lavoro. Questi non devono avere problemi di intelligenza, attenzione, percezione, linguaggio, ecc.. ma solo un deficit di memoria a breve termine e non a lungo termine. Cioè dovrebbero avere un digit span (il numero magico) basso (2-3), con una contemporanea memoria a lungo termine intatta. In questo caso parliamo di **doppia dissociazione**, una condizione in cui il paziente A ha una lesione A' e non fa il compito A" *[mentre fa il compito B", NdR]*, mentre il paziente B ha una lesione B' e fa perfettamente il compito A" mentre non fa il compito B".

Com'è possibile che un soggetto con deficit della memoria a breve termine riesca a immagazzinare informazioni nella memoria a lungo termine?

Innanzitutto, i pochi item che il soggetto riesce a mettere in memoria a breve termine, vengono messi anche in memoria a lungo termine.

Inoltre, probabilmente il modello classico in certi casi può avere delle eccezioni, e cioè dall'imput si va direttamente alla memoria a lungo termine.

In ogni caso, quello che è più interessante dal punto di vista neuropsicologico è il deficit di memoria a lungo termine, perché deficit selettivi della memoria a breve termine sono difficili da trovare.

[Cfr slide: schema di memorizzazione di lettera A maiscola]

In questa immagine, lo stimolo è una rappresentato da una lettera A, cioè tre linee nere tra loro collegate. La lettera A → entra nei processi dell'occhio → viene mantenuto nella memoria iconica (ancora sotto forma di tre segni neri collegati) → passa nella memoria a breve termine: mediante processi di attenzione, riconoscimento, match con la memoria a lungo termine, subentra il codice fonologico ("a" per un italiano, "ei" per un inglese). Già a questo livello quindi è già codificato come lettera dell'alfabeto, ma si ha una semplice conoscenza percettiva: "I just saw an A" → passa

nella memoria a lungo termine, dove ho la classificazione vera e propria: A è la prima lettera dell'alfabeto, la prima lettera di Apple, A è un buon voto a scuola, ecc...

Questo ci dà un'idea della differente struttura della memoria a breve termine, che è un semplice codice fonologico, e della memoria a lungo termine che è una categorizzazione, una struttura.

Seguono precisazioni a seguito di domande sulla doppia dissociazione: quando un paziente ha una lesione, il deficit correlato non è uguale per tutte le persone. Le lesioni vanno differenziate in base al compito che gli viene richiesto. ES: deficit diversi verificati su compiti specifici (parlare o scrivere), a seconda che la lesione sia nell'emisfero destro o sinistro del lobo frontale.

<u>Nella doppia dissociazione si paragonano lesioni diverse</u>.

[discorso del professore ridondante, è stato sintetizzato, Ndr].

Test di memoria visuo-spaziale: non si mostrano lettere, ma pallini disposti in modo che le loro posizioni non siano facilmente codificabili.

Consolidamento

<u>È il passaggio dalla memoria a breve termine alla memoria a lungo termine</u>.

(Diamo per scontato che le modifiche si verificano a livello sinaptico. Non consideriamo i meccanismi neurofisiologici implicati, ma le aree cerebrali interessate).

Per capire quanto impiega una traccia mnemonica a essere consolidata, si studiano pazienti con traumi cranici e si va a vedere quanto dura il gap mnemonico precedente al trauma.
Un'altra tecnica è studiare i pazienti psichiatrici che per altre ragioni sono stati sottoposti a tecnica elettroconvulsiva. Il soggetto ha dei benefici, ma ha un deficit di memoria (che comunque sparisce).
Studio di pazienti traumatizzati:

- se l'amnesia avviene dopo il trauma: **amnesia anterograda**

- se l'amnesia è per eventi precedenti al trauma: **amnesia retrograda**

La più grave tra le due è l'amnesia anterograda. La differenza sta nel fatto che nell'amnesia anterograda il meccanismo di memorizzazione non funziona più, mentre l'amnesia retrograda è a carico di cose già memorizzate e che non vengono riportate.

<u>Caso clinico</u> *[cfr slide]:* un soggetto ha un trauma al tempo x, ed entra in coma per sette settimane. Al tempo y viene esaminato dal neuropsicologo, il quale trova che il paziente è assolutamente incapace di memorizzare. Gli chiede anche informazioni su fatti accaduti prima del trauma. Si vede che l'amnesia retrograda è di due anni, mentre il paziente presenta ricordi dell'infanzia. Passa

dell'altro tempo, e il soggetto viene riesaminato: il soggetto ricomincia ad avere qualche capacità di memorizzare e, mentre il periodo di amnesia anterograda *(successivo al coma, NdR)* rimane fisso, l'amnesia retrograda diminuisce ad un anno, a cui precedono quattro anni di memoria a chiazze. Al terzo esame, la capacità di memorizzare è tornata normale, e anche l'amnesia retrograda si è contratta fino a durare molto poco, mentre l'amnesia anterograda è rimasta sempre quella.

Ciò significa che quando si memorizza qualcosa, prima che questo sia totalmente immune a qualsiasi interferenza, anche grave, come un trauma, ci vuole tempo. Alla fine solo le cose recentemente memorizzate vengono perse in seguito ad un trauma.

Domanda: come possiamo essere certi che la memoria retrograda recuperata non sia dovuta al fatto che gli episodi siano stati rimemorizzati a seguito, ad esempio, del racconto di un parente?

Risposta: il tutto viene molto controllato. Questo è sempre un problema, perché mentre i test di memoria a breve termine prescindono dalla vita dell'individuo, i test di memoria a lunghissimo termine dipendono dai racconti.

Domanda: in seguito ad un trauma, il soggetto non ricorda gli avvenimenti precedenti al trauma, ma poi riesce a recuperarli, a fatica. Perché i ricordi più vecchi, come ad esempio i ricordi di infanzia, vengono recuperati prima di quelli successivi? [registrazione disturbata, la domanda è stata ricostruita, NdR]

Risposta: perché i ricordi di infanzia vengono posti in modo tale che il recupero è più facile. Il meccanismo di memorizzazione è molto più complicato di ciò che si pensa. Per almeno un paio d'anni precedenti al trauma o all'elettroshock, i ricordi non hanno una sede specifica da cui i meccanismi possano essere recuperati, cioè il meccanismo non è completo. Per gli episodi nelle due settimane precedenti l'evento invece, l'informazione è persa perché si trova ad un livello ancora meno strutturato.

Domanda: durante il periodo dell'amnesia anterograda non avviene l'immagazzinamento nella memoria a lungo termine, ma neanche in quella a breve termine? Cioè cosa avviene? Gli stimoli passano per la memoria a breve termine e si fermano lì?

Risposta: nella memoria a breve termine, immediata, le cose funzionano. Cioè, se si chiede di ripetere le parole viste in un display in un momento immediatamente precedente, il soggetto riesce a rispondere. Il problema è che l'episodio non rientra nella memoria a lungo termine.

Pazienti sottoposti a elettroshock:

La tecnica elettroconvulsiva viene applicata su soggetti depressi che non rispondono ai farmaci antidepressivi. Si anestetizza e si curarizza il paziente, quindi non è molto traumatico. In genere si fanno 4-5 sedute. I risultati sono buoni, ma viene applicata di rado.

Negli anni '70 venne fatto uno studio:

- prima che il paziente fosse sottoposto alla terapia, veniva sottoposto ad un test di memoria a lungo termine, chiedendo ad es. di ricordare eventi famosi (ovviamente tarati sul paziente, cioè avvenuti durante la vita del paziente stesso).

- Poi il paziente veniva riesaminato sempre su eventi passati ,dopo la somministrazione della terapia.

Viene presentata una slide che presenta grafici relativi alla memoria a lungo termine valutata in pazienti prima e dopo trattamento con elettroshock, non sono sicura che sia questo l'oggetto del confronto perché non lo specifica comunque commenta così(NdR): le due curve statisticamente non differiscono per quanto riguarda il periodo immediatamente precedente all'evento, mentre sono diverse per quanto riguarda il periodo antecedente due anni rispetto all'evento. La somministrazione di questo trattamento colpisce la memoria retrograda che come nel trauma viene recuperata. Inoltre questa metodologia è in un certo senso regolabile (mentre non è regolabile la gravità del trauma).

Simili risultati si sono ottenuti anche nelle patologie quali Morbo di Alzheimer, la Corea di Huntington , Morbo di Parkinson e la Psicosi di Korsakoff , dove c'è un deficit della memoria a lungo termine.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 8/5/2013 (2)

LEZIONE DI FISIOLOGIA II

II ora mercoledì 8 maggio 2013

Sbobinatrice: Marina Scappi

Revisore: Alessandro Civettini

MEMORIA A LUNGO TERMINE

Diap 1

La **memoria a lungo termine** si distingue in **1) dichiarativa e 2) procedurale.**

La **memoria dichiarativa** è una memoria esplicita alla coscienza

La **memoria procedurale** riguarda le abilità visivo-motorie, di condizionamento

1) MEMORIA DICHIARATIVA: si distingue ulteriormente in

1) **episodica** che riguarda eventi specifici personali.

Es: dieci minuti fa' ho ricevuto una telefonata.

2) **semantica** riguarda i fatti, i dati di fatto, i concetti.

Es: in estate c'è caldo ed in inverno fa freddo

In generale la semantica, riguarda il linguaggio.

La memoria episodica, riguarda gli eventi specifici personali che sono collocati nel tempo specifico.

Un esempio corrispondente alla memoria semantica : "quella strada è pericolosa, ci sono tanti incidenti".

Quindi: la **memoria dichiarativa** è una **memoria esplicita** poiché è comunicabile.

3) **MEMORIA PROCEDURALE (Non dichiarativa)**

Si tratta di una **memoria implicita** .

Es: imparo a giocare a tennis, gioco, senza pensare però ogni volta ai gesti che devo compiere. Lo stesso avviene quando vado in bicicletta.

Riguarda delle abilità "skills", include le abilità come il sciare, leggere, ecc.

Ci sono dei fenomeni di **priming percettivo(priming= influenzamento),**cioè posso influenzare una decisione.

Es: esponendo al soggetto <u>prima</u> di prendere una decisione qualcosa inerente ad uno dei due aspetti.

Es: una parola ambigua"amo", ha il doppio significato di amore, come di amo da pesca.

Se però al soggetto prima di pronunciare la parola viene presentato (senza avvisare) l'illustrazione di una coppia è quella di una pesca il soggetto subisce un "priming" viene influenzato.

Esistono anche altri tipi di risposte, come per esempio le **risposte condizionate (Pavloviane)**

Un classico esempio : se faccio un puff di aria al soggetto prima di fare un suono, un click, anche a distanza di un anno al ripresentarsi della condizione comparirà il riflesso.

Inoltre ci sono anche delle forme semplici di abitudini, sensibilizzazione, ecc che sono forme di apprendimento.

Perché si da così importanza a queste classificazioni? Sono importanti per la patologia.

Esistono dissociazioni tra :

1) <u>perdita</u> **della memoria dichiarativa**

2) <u>mantenimento</u> **della memoria procedurale, e viceversa.**

Queste patologie sono l'espressione di zone separate del cervello

N.B: la maggior delle **amnesie** sono a carico della **memoria episodica (procedurale).**

DIAP. 2 CONNOTATI NEUROLOGICI

Si è detto che la **memoria dichiarativa** distinguibile in **1) dichiarativa , 2) semantica.**

1)MEMORIA SEMANTICA, dipende sostanzialmente dalla

1) **parte mediale del lobo temporale ,** dove in continuità fisica con la corteccia in questa zona, troviamo

2) **ippocampo** che di per se è una **isocorteccia.**

Può accadere (essendoci una continuità anatomica) che vengano colpiti sia l'**ippocampo** che la **parte mediale del lobo temporale.**

3) **talamo,** una parte del diencefalo

4) **corpi mammillari**

2)MEMORIA DICHIARATIVA(PROCEDURALE) può essere colpita nei

1) gangli della base.

3) FENOMENI DI PRIMING vengono colpiti:

1) zone parieto-frontali della corteccia

4)CONDIZIONAMENTO CLASSICO PAVLOVIANO: dove avvengono? Quali sono i meccanismi che li permettono? Avvengono nel .

1) **cervelletto**

2) **amigdala**

3) **base del cervello(**soprattutto vicino all'**ippocampo)** sono zone spesso colpite.

4) **ABITUDINE E SENSIBILIZZAZIONE e FENOMENI RIFLESSI,** es: tattili, visivi, vengono colpite le **zone a livello basso.**

DIAP 3 IPPOCAMPO

L'ippocampo, si trova in una posizione che ha importanti connessioni con il

1) **talamo**

2) **corpi mammillari**

3) **nuclei del talamo.**

N.B: l'ippocampo non è la sede della memoria episodica!

Es: una lesione bilaterale dell'ippocampo, lascia la memoria intatta .

L'ippocampo è una struttura che permette il formarsi di "nuove memorie"e le memorie già stabilite in precedenza restano intatte.

Le sedi della **memoria,** una volta **consolidate** stanno nella **corteccia,** non in una sola zona ma in varie aree che sono servite ad elaborare le informazioni iniziali.

Es: Se memorizzo dei volti, questo è dovuto a delle zone specifiche per i volti che sono preposti a discriminare i volti e l'**ippocampo** poi interviene nel processo di **memorizzazione,** ed una volta che il tutto si è consolidato, il pacchetto di queste informazioni va nelle zone di **corteccia** che erano servite a questo processo , comunque non si tratta di una zona unica.

DIAP 4 CERVELLO

L' **ippocampo,** è alla base della rapida "codifica di associazione", che permette poi di inserire i dati nella **memoria episodica.**

Es: se memorizzo un volto (fisionomia), se poi incontro la stessa persona che riconosco, ho memorizzato il viso, la voce, i modi, i gesti tutte associazioni che sono "messe insieme " dall'**ippocampo** che poi mette in **corteccia** un insieme di dati che ti fanno dire: questo è "Giovanni".

Quindi: l'**ippocampo** ha una funzione fondamentale , pur non essendo la sede della memoria.

Quello che invece dà origine alla **memoria** (non dichiarativa come quella: **procedurale, il condizionamento classico** e anche di certi aspetti della **memoria semantica- procedurale**), sono dovuti ai

1) gangli della base

2) cervelletto

Es: se imparo a giocare a tennis ,questa tecnica non si impara immediatamente ma necessita di tempo poiché si tratta di procedure lente, associazioni lente.

Per quanto riguarda le **associazioni semantiche** (es: imparare il significato di una certa cosa), qui entra in gioco la **corteccia** soprattutto dei **lobi temporali**

Esistono anche forme di **memorizzazione più rapide,** come per esempio il **senso di familiarità,** in questo caso sono importanti le **zone para-ippocampali.**

I **fenomeni di priming semantico,** fanno parte della **corteccia.**

DIAP 5 Qual è la sede della memoria?

La neuro-psicologia studia il pz con **amnesie.**

Dal punto di vista neurologico le cause di amnesia nell'uomo, hanno eziologie diverse, tuttavia le zone coinvolte sono:

1)lobo temporale mediale (ippocampo e amigdala)

2) diencefalo

3) talamo

4) corpi mamillari

Si può avere una encefalite erpetica, ictus, ischemia ipossica, trauma cranico, morbo di alzheimer, ecc

Nel **talamo** si trova la causa della **Sindrome di Korsakoff (colpisce gli alcolisti cronici)** che presentano confusione, amnesia (anterograda e retrograda)

DIAP 6 SINDROME DI KORSAKOFF

Le zone colpite sono: l’**ippocampo,** il **para-ippocampo.**

Per la **memoria a medio termine,** è importante la **zona frontale,** in particolare la **corteccia dorso-laterale.**

L’**ippocampo** forma il **circuito libico** che in tutta la striscia di corteccia prospiciente la linea mediana forma un anello il **fornice.**

DIAP 7 ALZHEIMER

Può colpire le **zone del setto** e l’**ippocampo.**

DIAP 8 STUDIO DI UN FAMOSO PZ AMNESICO: H M

Negli anni 50’ giovanissimo, venne operato di **ablazione bilaterale** dell’**ippocampo e del lobo della corteccia temporale,** per una forma di **epilessia** (a quel tempo non si conoscevano i farmaci anti-epilettici).

Lo staff medico comprendeva illustri neurochirurghi e la neuropsicologa Brenda Milner (1916-vivente possibile premio nobel).

L’operazione ebbe successo, gli attacchi epilettici erano scomparsi, ma rimasero i deficit della memoria anterograda gravissimi.

DIAP 9 REPORT DEL NEUROCHIRURGO CHE HA OPERATO IL PZ HM

Il chirurgo prima di operarlo ha segnato con un tratto rosso su un disegno, le aree che andavano resecate.

Dopo l’intervento, controlli strumentali dimostrarono che la gliosi e la mancanza di tessuto, erano un po’ inferiori rispetto a quello che era stato stimato dal chirurgo.

Questo pz, se si trattava di **memoria immediata** (ordine di pochi secondi) andava abbastanza bene. A tal fine si sottopose a tests con 12 prove da superare, dove c’erano da paragonare stimoli verbali che erano separati da spazi di brevi secondi. Intervallo 0 il pz va bene, mentre con il passare del tempo aumentano i suoi errori nelle risposte. N B: non si trattava di un problema di distrazione.

DIAP 10 E SEG RITRATTO DI UN PZ AMNESICO

Subito dopo l'operazione, il,pz non riesce a memorizzare niente di nuovo, riguardo gli eventi che si succedono nei vari periodi di tempo.

Non conosce la sua età, che giorno ò, dove abita e da quanto vi abita, non sa se i suoi genitori sono vivi o morti, si dimentica, non ha memoria.

Tuttavia ragiona normalmente, risolve i problemi, conosce nuove persone, conversa normalmente con loro.

N.B: la **memoria del passato remoto è intatta,** la **memoria di lavoro è intatta (purchè non venga interrotta).**

Risulta capace di risolvere i giochi enigmistici, guarda la tv, però non è in grado di ricordare la trama di una soap-opera (poiché le interruzioni pubblicitarie influiscono negativamente sulla sua memoria).

Una persona normale, che incontra il pz, se evita di chiedergli qualcosa di corrente che riguardi la memoria, non si accorge della sua patologia.

ANEDDOTTO : un neuropsicologo aveva un pz amnesico che andava nel suo studio ogni settimana, ed ogni volta che lo incontrava si presentava al curante perché non si ricordava mai che c'era già stato. Un giorno lo psicologo, tiene una puntina da disegno nel palmo della mano, quando arriva il pz le porge la mano, il pz rimane punto e ritrae la mano.

La settimana dopo il pz ritorna allo studio, lo psicologo le porge la mano ed il pz la ritrae immediatamente (pur non ricordando il motivo nel pz c'era qualcosa che gli diceva di ritrarla).

N.B: questo è un esempio che quello che era rimasto nel pz amnesico era la **memoria procedurale**

Tornando al **pz HM** quello descritto è il **quadro di un pz che abbia perso entrambi gli ippocampi.**

Naturalmente da questo pz in poi, le operazioni bilaterali degli ippocampi non sono più state eseguite.

Tuttavia casi simili si sono egualmente verificati. In epoca pre-tecnologica(prima della Tac, Rmn, Pet, ecc), non si conoscevano bene le condizioni anatomiche post-intervento, si poteva solo sapere che la **memoria procedurale** rimaneva intatta.

Il pz HM per sua volontà donò alla scienza post-mortem il suo cervello affinché fosse utile per gli studi anatomici.

Per studiare la **memoria procedurale,** esistono vari tests, es il **test della stella** che consiste nel dover tracciare lungo una linea un contorno senza toccarne i margini davanti ad uno specchio, un compito non facile anche per una persona senza deficit.

Si osservò, che HM come i soggetti normali, impara lentamente, un giorno dopo l'altro, la prestazione risulta migliore con la mano dx rispetto alla sin.

DIAP 11 TEST CON LO STILO

Esiste una griglia contenente della capocchie di spilli sporgenti, alcune emettono dei bip altre no, in un percorso a labirinto. Il soggetto deve trovare la capocchia che emette il bip, trovare la strada per uscire dal labirinto. Se questo compito si rende un po' più facile, il soggetto HM impara non solo, ma ricorda il procedimento ed impara anche a leggere allo specchio.

In conclusione: **HM soffre della capacità di consolidare la traccia della memoria, la memoria procedurale.**

Quindi per la

1) **memoria procedurale** sono necessarie(ma non sufficienti) le strutture dell'**ippocampo e strutture limitrofe**

2) **memoria semantica** sono necessarie altre strutture come i **gangli della base, la corteccia.**

DIAP12 STUDI SUGLI ANIMALI: PISCINA DI MORRIS

La memoria è presente anche negli animali.

Es: nel ratto ovviamente non esiste una memoria verbale (il linguaggio).

Usando un test molto conosciuto come la **piscina di Morris,** che consiste di un ambiente liquido opalescente, tipo latte (**watermaze**), e sotto alla superficie del liquido si pone una piattaforma. Si inducono nei ratti delle lesioni bilaterali dell'ippocampo, e si mettono nella piscina. Per un confronto, si mettono nella piscina ratti normali, e si confrontano i comportamenti.

Si osserva che i ratti che hanno subito le ablazioni ippocampali, non riescono a trovare la piattaforma e non trovano quindi una via di fuga, al contrario i ratti normali trovano la piattaforma, vi si aggrappano e trovano la via di fuga.

I ratti con la ablazioni ippocampali, mostrano una varietà di deficit che variano da un deficit modesto ad un deficit grave di memoria, girando e rigirando in questo liquido senza trovare una via di salvataggio.

Tutto questo, dimostra che anche nel ratto le ablazioni dell'ippocampo, danno dei deficit di memoria (in questo caso **memoria spaziale**).

DIAP 13 IPPOCAMPAL PLACE-CELLS

Nell'ippocampo ci sono delle cellule che se in esse vengono inseriti degli elettrodi, si vede che indipendentemente dalla estensione della superficie, sparano dei p.a quando arrivano degli stimoli .

DIAP14 REGISTRAZIONE IN SINGOLE CELLULE NELLA SCIMMIA

Ci sono nella scimmia delle cellule, che mantengono nella corteccia delle informazioni quando devono eseguire un compito ritardato.

Es: viene presentato uno stimolo nel campo visivo, devono attendere un segnale acustico per muovere gli occhi nella zona dove era stato presentato lo stimolo che ora non c'è più. Si tratta di un compito di **memoria spaziale.**

Si osserva che ci sono delle cellule che nell'intervallo tra la 1) presentazione dello stimolo ed il 2) segnale direzionale degli occhi, mantengono l'informazione.

DIAP 15 TEST DI MEMORIA NELLA SCIMMIA

Si tratta di un modello di studio animale sulla memoria.

In questo caso devo evitare che il condizionamento che si fa sull'animale sia di tipo: stimolo-risposta, cioè devo evitare che l'animale si basi sulla forma dell'oggetto per dare la risposta giusta , per es: una nocciolina.

In questo caso la memoria è più simile a quella di tipo **procedurale** che a quella di tipo **episodica**, perché si tratti di una memoria episodica è necessario che nel momento in cui si testa l'animale lo stimolo da ricordare , non sia presente alla vista (altrimenti diventa di tipo condizionato) l'animale si è condizionato alla risposta in base a quanto ha visto.

DIAP 16 STUDIO SULLA SCIMMIA (NON – MATCHING)

All'animale mostro un oggetto (ad es una nocciolina), poi si nasconde la stessa alla sua vista.

In seguitogli viene ripresentato lo stesso stimolo, in un modo diverso. L’animale deve imparare ad andare a trovare l’oggetto che non era stato accoppiato allo stimolo.

Il lavoro sulla scimmia, è stato compiuto sul **modello del non-matching(non paragone).**

DIAP17 LESIONI CHE CAUSANO AMNESIA NELLA SCIMMIA

Usando questa strategia, si è visto che le **zone** che provocano questo comportamento sono simili a quelle nell’uomo:

1) **ippocampo**

2) **amigdala**

3) **talamo**

4) **base del diencefalo.**

Quindi, possiamo studiare la memoria nella scimmia.

DIAP 18 SEDE DI IMMAGAZZINAMENTO DELLA MEMORIA EPISODICA

Probabilmente si trova nelle **aree** che hanno **elaborato** inizialmente **il comportamento** ovvero il **lobo temporale(parte inferiore).**

DIAP 19 RUOLO DELL’IPPOCAMPO

Esempio classico: il ricordo di un volto, per farlo deve recuperare informazioni da un’area specializzata. Per es: il **solco temporale superiore** è specializzato nel **riconoscimento dell’espressione, del tono della voce;** mentre la **corteccia orbito-frontale** è responsabile degli **aspetti emotivi(**se una persona è simpatica, carina, ecc); l’**area di Wernick** del **nome della persona.**

DIAP 20 IPPOCAMPO

Questo **processo di legame** avviene nel **lobo frontale, l'ippocampo** ha la fx di **"legare" velocemente** le **informazioni elaborate** dai vari **"processori corticali"** e mantenerli nel tempo al riparo dalle interferenze.

Si è visto, con lo studio della RMN, l'attivazione dell'ippocampo o delle aree frontali che tanto più l'ippocampo viene attivato tanto più ci sarà stimolazione.

DIAP 21 AMIGDALA

L'amigdala svolge un ruolo importante fra l'**emozione e la memoria,** tra l'associazione **stimolo-paura.**

Lo stimolo che ha provocato la paura viene ripetuto, quindi è importante per le **associazioni relative al contesto.**

DIAP 22 BASI NEURALI DELLA MEMORIA PROCEDURALE.

Questi aspetti della memoria, sono meno studiati, perché? Perché si tratta di danni gravi (che avvengono raramente), soprattutto ai **gangli della base.**

Es: il **morbo di Parkinson** comportano disturbi motori forti, non sono pz facili da trattare e non sempre c'è la distruzione della memoria procedurale. Infatti per avere un disturbo grave della memoria procedurale ci vorrebbero come detto, delle lesioni molto gravi.

DIAP 23 EFFETTO DELLE LESIONI UNILATERALI

Si tratta di un aspetto importante: provocando una **lesione unilaterale** in **tutto il cervello,** (ma in questo caso possiamo considerare soltanto l'**ippocampo)** si ottengono effetti diversi a seconda che la **lesione sia a dx** o a **sin.**

Es: se l'**ippocampo lesionato** è stato il **dx, il deficit della memoria** non sarà clamoroso.

Esiste un test dove si utilizza una linea ed un puntino, dove il pz deve segnare il puntino, poi viene coperta la linea, e deve riprodurre il tutto in modo più o meno esatto; è un test di precisione che permette di misurare il deficit.

Ci possono essere delle interferenze, (il soggetto può essere distratto), e si vede poiché compare l'errore anche se si tratta di un errore medio, poiché il deficit è leggero.

NB: sono studi che vengono fatti su dei gruppi di pz con delle lesioni simili.

In tutti i pz, risulta che se si prova a distrarre un pz durante l'esecuzione del test la prestazione peggiora.Se invece si adopera un compito verbale (es: dover ricordare le consonanti precedentemente mostrate), si ottengono una percentuale di risposte corrette dove i soggetti mancini sono peggiori nella performance dei soggetti destrimani).

Attenzione: tutta la cinetica **neuro-psicologica** si divide in due approcci;

1) **studio del singolo caso**

2) **studio di gruppo.**

Ognuno di essi presenta sia vantaggi che svantaggi: 1) lo **studio di gruppo** presenta il vantaggio che può essere studiato statisticamente, presenta delle variabilità nei vari soggetti ecc.

Il problema di questi studi, sta nella eterogeneità (quale la variabilità); 2) lo **studio del singolo caso** ha il vantaggio che può essere studiato in modo più specifico e omogeneo.

Le grandi scoperte (come quelle avvenute sul pz HM sono il risultato di studi eseguiti sul singolo caso ; altri esempi clamorosi sono state le scoperte sull'area di Brocà, di Wernick, sono frutto di studi eseguiti sul singolo caso.

NB: nella procedura di scelta tra i **due tipi di studio (singolo caso- gruppo)** occorre fare un bilancio tra i **vantaggi- svantaggi.**

DIAP 24 FASE DELLA MEMORIA: MEMORIZZAZIONE

Esiste una differenza tra l'**emisfero dx e l'emisfero sin** per quanto riguarda le **aree della memoria.**

Mentre nella**1) fase di decodificazione** (indipendentemente dalla **memoria verbale o spaziale)** l'**emisfero sin** si **attiva di più** del dx, 2) nella **fase di recupero** si attiva maggiormente l'**emisfero dx.**

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 9/5/2013 (1)

Fisiologia II e psicologia 9-5-2013

Prof. Marzi

Sbobinatore: Valentina Schiavone

Revisore: Annarita Comini

Le slide della lezione non sono al momento disponibili, quindi mi baserò sulle pagine della dispensa

Fig pag 65 in basso sx

Questo schemetto qui è in effetti un pò semplicistico però ricapitola i passaggi del meccanismo di immagazzinamento della memoria. Voi avete nella memoria visiva prima naturalmente la parte puramente visiva, cioè la decodificazione dell'immagine che avviene naturalmente a livello della corteccia visiva del lobo occipitale. Poi naturalmente la fase di memoria a breve termine viene svolta prevalentemente, anche se le cose poi si fanno più complicate, a livello prefrontale. Poi a questo punto, se ci deve essere un passaggio alla memoria a lungo termine, succede che l'informazione va a livello del lobo temporale- mediale (ippocampo, talamo ed altre aree che abbiamo già nominato) e lì avviene tutto il meccanismo del legame dei vari aspetti dell'informazione che può durare poco o anche tanto per essere naturalmente consolidate. E poi dopo cosa succede? Questa figura è un pò imprecisa - non l'ho modificata- perché quando si è avuto il consolidamento non è che l'informazione ritorna nelle aree visive originarie, ma va in una serie di strutture che dipendono dal tipo di memoria: quindi la faccia andrà ad una certa zona ed altre cose andranno in certe altre zone. Quindi qui è un pò impreciso. L'ultima cosa è che, quando viene fatto il richiamo dalla memoria a lungo termine alla memoria a breve termine, c'è di nuovo un ritorno al lobo prefrontale frontale. Questa immagine è proprio la fumettistica del fenomeno, diciamo.

L'ultimissima cosa era quella che vi ho accennato prima sulla cosiddetta “*amnesia infantile*”. E' un fenomeno che tutti conosciamo, ossia il fatto che chiunque di noi - dicevo l'altro giorno- non riesce a ricordare oltre un certo limite. Il limite naturalmente varia da persona a persona. In media si può dire che sotto i tre anni non si ricorda niente. Come si fa a dimostrare una cosa del genere? Qui c'è un pezzetto di strategia della ricerca. Chiaramente verrebbe in mente di chiedere a qualcuno di voi qual è il ricordo più antico che ha. Questo però è un criterio sbagliato, perché non si sa se quello che si dice è davvero stato vissuto o è stato raccontato. La famiglia ha una storia e cose che si ripetono, ecc. Come si fa ad uscire da questo problema? Non si va a chiedere che cosa ti ricordi ma si chiedono i fatti oggettivi. Quali possono essere questi fatti oggettivi? La strategia è stata quella di esaminare persone che avevano un fratello o sorella minore e quindi erano presenti quando è nato e vengono scelti con età diverse rispetto alla nascita del fratello- sorella. Quindi cosa succede? Io ho un fratello con un anno in meno di me, quell'altro con 2 e via dicendo. Si va a vedere se variano con l'età della persona interrogata la quantità e la qualità dei ricordi. Quindi a studenti universitari si facevano 20 domande riguardo la nascita dei fratelli-sorelle minori, quindi cose oggettive e non impressioni o cose del genere. Naturalmente l'accuratezza della risposta è verificata anche con i parenti e con dati. Se si guardano i risultati sono chiarissimi. Guardate il grafico*(fig. pag. 66 in alto dx*): le domande risposte correttamente - una 20- sono in funzione all'età del soggetto quando era nato il fratello- sorella. E quindi vedete che oltre i nove anni la curva va in su, sono quasi tutte (15

su 20), oltre i 7 buona percentuale, oltre i 5 discreta, oltre i 3 non c'è una grande differenza, sotto i 3 zero - o comunque non statisticamente significativo. Questo è un dato di fatto al di la di tutti i miti (io mi ricordo quando sono uscito dall'utero, quell'altro che si ricorda del battesimo). Allora uno si chiederebbe come mai c'è questa amnesia? Ci sono due o tre spiegazioni. Io tanto per curiosità vostra vi metto anche quella che potrebbe essere dal punto di vista psicodinamico. Per esempio gli psicanalisti possono dire -me lo sto inventando, non è che è stato detto in maniera specifica- c'è stata una depressione di impulsi sessuali ed aggressivi verso i genitori, un blocco, ecc. Ora io non voglio commentare su questo; dico solo che non è dimostrabile. Le altre due spiegazioni sono una di tipo cognitivo, l'altra neurobiologico. Quella cognitiva è che in effetti 3 anni è anche un limite per lo sviluppo completo del linguaggio, l'asilo, si va a scuola; quindi il tipo di memoria infantile e quella adulta non sono molto simili. E quindi si potrebbe dire che prima dei 3 anni c'è grosso modo la memoria procedurale ma non quella episodica, cioè implicita e non esplicita. Diventa chiaro che un bambino sotto i tre anni riconosce la madre, se la ricorda, però il problema è che questa memoria non si consolida. Un bambino dopo 3 anni magari non può vedere sua madre, si dimentica come questa era fatta. Altra cosa, che non è in contraddizione con la seconda, è che la maturazione dell'ippocampo, dal punto di vista sia della sostanza bianca che grigia, guarda caso non è completa fino al terzo anno di età. Quindi si ha il sospetto che ci sia una correlazione tra la maturazione piena dell'ippocampo e la capacità di passare da una memoria di tipo infantile -diciamo così- ad una memoria di tipo adulta. Questo è più o meno quello che si pensa.

L'ATTENZIONE

Cambiamo argomento. Adesso ci sarebbero varie possibilità però io propenderei per parlare dell'attenzione perché la prossima lezione la farà la professoressa Salazzi che è molto esperta nell'argomento della percezione. Quindi saltiamo la percezione e parliamo dell'attenzione.

E' un argomento di estrema importanza di cui si occupa non solo la psicologia ma anche le neuroscienze - nel senso di trovare le basi neurali. Sicuramente il collega Chelazzi ve ne avrà parlato almeno a livello cellulare. Se si vuole definirla io direi che si deve ritornare ad un grande psicologo americano **William James** che ha coniato questa bellissima definizione che ho lasciato in inglese proprio perché sono molto belle le parole. "*Everyone knows what attention is*". Tutti sanno che cos'è l'attenzione. "*It is the taking possession by the mind in clear and vivid form of one out of what seem several simultaneously possible objects or trains of thought*". Quindi è il prendere possesso da parte della mente in forma chiara e vivida, quindi vuol dire che se io sto attento a lei invece che all'altra ragazza, la sua immagine anche dal punto di vista percettivo mi apparirà più chiara e non solo perché la guardo al centro dello sguardo. Proprio perché l'attenzione agisce, tra le tante cose su cui agisce, anche nell'aumentare la qualità dell'informazione. E che cosa riguarda? Oggetti in senso generale, come elementi, volti, macchine. Ma anche "treni" di pensieri, ossia io posso anche focalizzare la mia attenzione su un pensiero rispetto ad un altro . Adesso sto pensando a come spiegare a voi in maniera chiara, ma ad un certo punto posso pensare a mio cugino che mi deve telefonare tra dieci minuti. Quindi l'attenzione riguarda l'esterno, ma anche i processamenti e le elaborazioni interne. E in fine "*it implies withdrawal from some things in order to deal effectively with others*", ossia l'attenzione chiaramente ha un "costo". Se io sto attento a quella ragazza, chiaramente sto meno attento a quel ragazzo e viceversa. Quindi c'è anche questo concetto importante. Quindi queste cose in rosso [*evidenziate sulla slide pag. 67*] sono quelle che caratterizzano il meccanismo dell'attenzione. Rende più vive e chiare l'informazione afferente; spostarsi su elementi diversi dell'ambiente e però necessariamente inibire l'attenzione su altre cose,

perché la memoria a breve termina ha una capacità limitata e quindi necessita dell'attenzione. Se la memoria a breve termine avesse una capacità illimitata non ci sarebbe bisogno di dire sto attento a lei e non all'altra ragazza sennò non riesco a focalizzare bene. Tutti i modelli attenzionali quindi insistono sul **concetto di selezione**. La selezione può essere un segnale sensoriale (sto attento al giallo e non al rosso), una rappresentazione mentale (sto attento su un display con delle figure agli animali e non alle piante) e anche selezione della risposta (io sto attento che devo premere il bottone di sinistra e non quello di destra). L'attenzione è quindi volta ad un'azione motoria. Naturalmente ci sono vari tipi di attenzione. *Slide pag 68 alto sx.* Noi ci occuperemo della terza - l'attenzione selettiva. Però bisogna considerare che c'è un aspetto generale dell'attenzione che non fa una selezione ma prende tutto. Questo è il concetto neurofisiologico di **arousal**, che si usa quando si parla dell'EEG (elettroencefalogramma; (quando uno viene allertato c'ha le onde beta. Quando terminano le alfa, subentrano le onde beta) [*qui non si capisce bene cosa dice riguardo le onde alfa-beta, ndr*], quando uno sta attento, ma sta attento a tutto. Il concetto dell'anestesista: quando uno si addormenta, pian piano l'arousal diminuisce. Poi la vigilanza con l'attenzione sostenuta. Qui l'enfasi è sul tempo. La sentinella che fa la guardia e deve stare in piedi ore ed ore deve mantenere una vigilanza nel tempo. L'attenzione selettiva è quella di selezionare aspetti diversi dell'informazione sensoriale. E infine bisogna considerare le risorse perché ,come dicevo prima, l'attenzione -almeno un tipo di attenzione che vedremo- richiede sforzo. Questo sforzo può essere aspecifico, ossia stare un po attenti a varie cose o *multitasked*, oppure può essere specifica verso una determinata cosa.

Fig. pag 68 in alto dx

Per quanto riguarda il primo tipo di attenzione(*Allerta e Arousal)* io me la cavo con poco (poco dal punto di vista quantitativo, ma molto importante), cioè la famosa curva ad u invertito che mette in relazione la performance, cioè la prestazione che può essere di tutti i tipi, e il livello. Qui c'è un piccolo correlato clinico che però non deve distrarre; nel senso che qui si mette il livello di arousal o di allerta e lo si fa corrispondere al concetto clinico di ansietà, che non necessariamente è una cosa patologica. Lo stato di allerta esagerato può diventare ansietà dal punto di vista clinico. Comunque l'importante è che vedete esserci una relazione di questo tipo, cioè la prestazione è cattiva sia quando il livello di arousal o di ansia -come volete- è troppo basso, sia quando è troppo alto. Se qualcuno viene a fare un esame orale ed è mezzo addormentato, probabilmente renderà male, mentre se è troppo agitato farà male lo stesso. Quindi la prestazione ottimale si ha per un valore di ansietà intermedio. Ci vuole dell'ansia moderata. Naturalmente la forma di questa curva varia a seconda del tipo di prestazione. Ad esempio se voi avete una prestazione molto facile, tipo dire il vostro nome e cognome, io la modificherei in questo modo, ossia con un grande rettangolone. Appena uno ha un minimo stato di allerta, immediatamente è capace di dire nome e cognome, quindi c'è una linea continua. A meno che non si sia in uno stato di ansietà altissimo, tutti sono capaci di dire immediatamente il proprio nome e cognome. Il contrario è per una prestazione estremamente difficile e che implica quindi solo un perfetto stato di allerta; in questo caso modificherei la curva così con una cosa stretta(*una curva stretta).* Solo se uno ha uno stato perfetto -tipo un compito difficilissimo sia dal punto di vista motorio che mentale. A me viene in mente, essendo appassionato, il calcio di rigore per cui il giocatore non dev'essere a ciondoloni ma nemmeno troppo ansioso; insomma dev'essere nella situazione giusta. D'altra parte c'è un'ultima possibilità, ossia che la prestazione richieda uno sforzo enorme, altissimo di breve durata. Allora qui farei una curva di questo tipo.*(una specie di curva con l'apice spostato verso i valori massimi sia di ascisse che di ordinate).* Solo con un altissimo livello di ansietà ed allerta (prendiamo l'esempio del sollevatore di pesi), la forma della curva cambia. Quindi la curva resta sempre ad U invertita, ma la sua forma cambia a seconda delle richieste. Naturalmente a livello estremo qui ci sono le situazioni patologiche, ossia il coma oppure lo stato di sonnolenza e così via.

Ora ci occupiamo dell'**attenzione selettiva**. Qui ci sono vari problemi da risolvere. Uno è il livello di selezione. Cosa vuol dire livello di selezione? Vuol dire che se voi prendete uno dei tanti modelli a scatole che riguardano l'elaborazione dell'informazione (volendo si può prendere quelli della memoria che abbiamo visto prima, ma ora ve ne faccio vedere uno direttamente sul fenomeno di memorizzazione oggettiva), per esempio se ho due input (come un segnale rosso ed un segnale verde) e devo stare attento a tutto ciò che è verde e lasciar perdere ciò che è rosso, ho un filtro che deve filtrare via uno dei due segnali, ho un meccanismo di riconoscimento di questi stimoli e poi ho un processo di controllo e di memorizzazione e così via . Ora ci si può chiedere: dove avviene il meccanismo attenzionale? Cioè l'attenzione dove agisce? Secondo un grande psicologo inglese **Broadbent** (operante nella seconda metà del 900, insomma contemporaneo), il meccanismo principale della selezione attenzionale è a livello molto precoce. E come mai arrivò a questa convinzione, che poi è stata in parte modificata? Tanto per farvi un esempio di quello che vuol dire selezione precoce o tardiva, apro una parentesi: la selezione precoce si riferisce agli effetti lungo la catena di elaborazione dell'informazione molto precoci. Cioè se io vi chiedo che differenza c'è tra questo e questo(*Fig.pag.69 alto sx)* insomma si chiama effetto **pop-out**, perché la differenza viene subito fuori (perché questo pallino rosso viene fuori e quindi non ci sono da fare grandi processi di controllo ed elaborazione). E' un fenomeno molto precoce. E come mai arrivò a questa convinzione che poi è stata in parte modificata? Tanto per farvi un esempio di quello che vuol dire selezione precoce o tardiva, apro una parentesi: la selezione precoce si riferisce agli effetti lungo la catena di elaborazione dell'informazione molto precoce. L'attenzione agisce praticamente subito concentrandosi su questo punto prima. Se io vi presento questo display(*Fig. pag. 69 alto dx),* in cui c'è il solito punto di prima(*pallino rosso*), uguale identico, la differenza è che qui si trova in una situazione percettiva ben differente. Ossia l'effetto pop-out non c'è più. Dovete fare una ricerca attiva, impegnandovi. Voi non sapete che dall'altra parte c'è il pallino, questo ve l'ho detto io. Quindi dovete paragonare queste immagini e ad un certo punto lo trovate. Questo è un effetto **top-down**. L'attenzione agisce dai centri di elaborazione in giù fino ai processi sensoriali. Broadbent aveva formulato il "modello del collo di bottiglia". Lui dice che quando ci sono numerosi input sensoriali, e voi sapete che la memoria a breve termine è un canale a capacità limitata, cioè non può far entrare tutti gli input, allora si opera una selezione. Alcuni passano ed altri no. E con che criterio? Secondo Broadbent è una selezione a livello sensoriale, quindi molto precoce. Ancora prima di riconoscere gli stimoli e questo lo si vedeva anche qui *[indica la diapositiva pag.70 in basso dx]*. Il filtro avviene ancora prima del riconoscimento, cioè ancora prima di sapere e riconoscere i vari stimoli provenienti dall'ambiente, ne vengono selezionati alcuni per farli passare altrimenti non ci sarebbe spazio. Noi abbiamo ad es. due input: qui abbiamo i numeri 5, 3, 1 e qui un'altra serie di numeri come 6, 4, 2, presentati simultaneamente. Siccome non ce la facciamo a ricordarli tutti, uno dei due viene chiuso. L'esempio banale che si fa è quello di uno che abita ai piani alti di estate c'è poca acqua e ci sono due rubinetti, quindi ne chiude uno per avere un pò di acqua in quell'altro. Meglio avere un rubinetto per avere un pò di acqua decente per lavarsi la faccia che avere due gocce d'acqua in entrambi i rubinetti. E lui fece degli esperimenti - **split span**. Venivano presentate due serie di elementi -che potevano essere numeri o lettere, quello che volete- però divisi. Lui usava la proprietà uditiva, quindi uno ad un orecchio e l'altro all'altro con un sistema ingegnoso per cui questa serie di numeri o di lettere o misti dovevano essere presentati simultaneamente ai due orecchi. E' essenziale che siano simultanei e diversi, naturalmente. E alla fine chiedeva di dire quanti più stimoli si ricordavano. (*Fig. pag.70)*E qui il soggetto lo poteva fare o in una condizione detta "per orecchio", cioè dire prima quelli che riceveva con un orecchio e poi gli altri. O in ordine temporale, quindi primi due, secondi due, terzi due e così via. Nella prima condizione diceva 7, 4, 3 e via via e poi 8, 2, 6. Nell'altra condizione diceva 7/8, 4/2, 3/6. E lui si accorse che c'era una differenza fondamentale fra questi due modi di chiedere al soggetto: nella condizione A faceva ben il 65% delle risposte corrette, cioè in quella orecchio per orecchio. E il

restante 35% era prevalentemente a carico di uno dei due orecchi. Quindi prima si ricordava meglio di uno rispetto che di quell'altro. Nella condizione B la prestazione era molto più scarsa - solo il 20%. E qual' era l'interpretazione? Quella che vi accennavo: quando l'informazione è eccessiva e il sistema della memoria a breve termine non riesce a mantenerla tutta, automaticamente (non è che uno ci sta a pensare, immaginate la situazione) il nostro sistema attenzionale blocca un canale, che sarebbe un orecchio, a livello centrale e lascia passare quello dell'altro. Questa si chiama tecnica dell'**ascolto dicotico,** perché è una tecnica in cui il segnale viene diviso -split span- ai due orecchi simultaneamente. Ora però -e questo ve l'ho detto tante volte- è naturale e sano che nella scienza ci sia sempre qualcuno che dubita; addirittura gli allievi di Broadbent iniziarono a dire "ma professore, questo meccanismo della selezione precoce non ci convince più di tanto". Per esempio uno è il **fenomeno del cocktail party**, che oggi viene volgarizzato ma in realtà ci sono degli esperimenti dietro. Se noi siamo in un ambiente rumoroso e quindi ci sono tanti stimoli acustici ed un ragazzo parla ad un certo gruppetto ma ad un certo punto questi qua urlano o dicono qualche parola come "aiuto fuoco", si vede che il soggetto l'avverte, mentre non aveva capito né sentito quello che dicevano prima perché l'aveva filtrato. Quindi qualcosa sfugge da questa selezione precoce e ovviamente fa prevalere lo stimolo sensorialmente più vicino. Poi c'è la tipica situazione di quelli che vanno a prendere l'aperitivo al ristorante e le ragazze che si mettono a parlare tra di loro e i maschi che si mettono a parlare tra di loro ma, se sono divisi dal punto di vista fisico, questo sta attento a quello. Questi fenomeni ci sono anche nella percezione visiva*(fig. pag.71)* perché l'attenzione automaticamente si può spostare: o uno percepisce il calice bianco, o percepisce due profili neri, cioè si possono alternare. Anche nella percezione uditiva si può alternare tra stare attento a questo nonostante il segnale non sia buono o stare attento a questo qui.

Poi c'è la tecnica dello **shadowing**, che è simile sempre alla tecnica dell'ascolto di Godwin (*?)* in cui il soggetto sente da un orecchio; qui si parla di frasi vedete (legge la diapositiva pag 72) e qua all'altro orecchio si sente un altro discorso. E si vede che il soggetto prevalentemente deve ripetere. Copia quello che viene detto però ogni tanto c'è un' interferenza dell'altra frase, ad es. sente un nome magari il suo. Quindi questa selezione precoce, questo filtro che chiude ciò che viene dall'altra parte, deve tener conto che questo filtro non è così precoce da escludere tutto quello che viene dall'altra parte perché nella selezione precoce modello diciamo rigido uno chiude il rubinetto quindi tutto quello che viene al di la, qualunque cosa ci sia, il soggetto non lo percepisce -o lo percepisce molto poco. Invece qui se ci sono delle cose importanti come il proprio nome, un grido di allarme, parole, vengono percepiti. Secondo gli allievi questo filtro invece di metterlo davanti a tutto si mette dopo*(fig. pag.72 alto dx)*. Prima c'è il riconoscimento e poi c'è il filtro, quindi il soggetto ancora filtra naturalmente. Oltre ancora allievi successivi -questa è la Anne Treisman, che è inglese poi trasferitasi negli Stati Uniti, contemporanea e quindi ancora operante. Lei ha trovato una sorta di compromesso: cioè c'è un doppio meccanismo. Un meccanismo agisce sull'informazione rilevante e determina una facilitazione dell'efficienza dell'elaborazione. Un secondo meccanismo invece si occupa dell'inibizione dell'informazione irrilevante. Non è una selezione precoce perché già devi capire qual' è quella che è rilevante e quella che non è rilevante, però poi l'azione viene fatta in doppia versione. Quindi è una selezione precoce, ma non come quella di Broadbent. E' basata su proprietà fisiche dello stimolo, cioè si attenuano le cose che interessano meno. Viene diretta verso le informazioni che raggiungono una certa soglia di riconoscimento, cioè per avere accesso all'attenzione ci vuole una soglia sotto la quale viene ignorata e sopra la quale viene tenuta in considerazione. E poi si possono elaborare vari input in maniera simultanea. Ma gli stimoli differiscono nell'intensità soggettiva, quindi prestare attenzione significa aumentare l'intensità soggettiva. Come nello shadowing, come quello che sente due frasi una da un orecchio ed una dall'altra e gli interessa più uno perché magari sente il suo nome e quindi l'attenzione viene spostata a seconda dell'intensità soggettiva e non fisica - non solo fisica.

Certe parole e concetti hanno una soglia di riconoscimento più bassa, ad esempio il proprio nome. E' certo che se io sento il mio nome mentre due persone parlano, ecco che la mia attenzione ad un certo punto si alza indipendentemente dal tono della voce o dalla sua intensità. Quindi questo è il messaggio che viene shadowed: c'è una selezione fisica all'inizio, basata sulla frequenza, sull'intensità. Poi c'è l'attenuatore, che fa si che certe cose come il nome abbiano una soglia bassa -è più facile arrivare a prestare attenzione, quindi è una cosa positiva. Ad esempio il proprio nome ha una soglia bassa, mentre la roba meno importante come tavolo e fuoco hanno una soglia più elevata.

Fig.pag 73 basso sx:modello Broadbent

Fig.pag 73basso dx:modello Treisman

Differenza tra quella di Broadbent e quella di Treisman -qui ci dovrei mettere un titolo. Memoria sensoriale -è uguale, memoria ditonica o inconscia. E' uguale per tutti e due. Il filtro nel caso di Broadbent vedete è a questo livello ma l'altro canale viene completamente bloccato o quasi. E quindi c'è una sola cosa che entra nella memoria a breve termine. Invece in quello della Treisman c'è un attenuatore per cui uno lo fa passare così com'è o più o meno, l'altro invece non lo abolisce ma lo attenua. Si possono esaminare simultaneamente più elementi di cui uno ha una intensità soggettiva maggiore e l'altro minore. Quindi è un modello più moderno visto che è ben considerato. Quindi riassunto: c'è un meccanismo di selezione precoce per cui il padre ideatore è Broadbent che diceva che le caratteristiche fisiche dei messaggi e degli stimoli sono usate per selezionare uno o pochi per ulteriore elaborazione mentre gli altri sono persi (esempio dei due rubinetti). Poi c'è il modello dell'attenuazione della Treisman in cui le caratteristiche fisiche sono usate per selezionare un messaggio per un'elaborazione completa ma anche gli altri messaggi vengono elaborati parzialmente. Quindi c'è il discorso dell'aspetto soggettivo che andrebbe tenuto in considerazione. E poi c'è il **modello di Deutsch e Deutsch**, che erano a favore di una selezione tardiva. Ossia tutti i messaggi passano, vanno tutti in memoria a breve termine ma la selezione è a livello della risposta.

Quindi è una selezione tardiva, che vedevamo prima, cioè a livello dell'output che sarebbe la risposta.

Come si studia da un punto di vista neurofisiologico il livello -qui siamo sempre a parlare di livello, mi raccomando, perché tutti questi sono meccanismi diciamo inferenziali, non è che uno lo può dimostrare-. E qui c'è tutto un ventaglio di studi di brain imaging , che oramai hanno preso piega, che però hanno un problema; sia nella risonanza magnetica funzionale che nella Pet il problema è la risoluzione temporale. Cioè se voi volete vedere la famosa area cerebrale che si attiva come vedete sui giornali dovete sommare qualcosa che avviene nell'ordine, prima negli apparecchi meno evoluti ci volevano addirittura minuti. Ora stare un minuto a pensare a qualcosa senza pensare ad altro, tutta l'attività che c'è in quel minuto ci dava delle differenze di attivazione cerebrale. Poi gli apparecchi sono diventati più sofisticati e la risoluzione temporale è di secondi ma decine di secondi, non millisecondi. Quindi questo crea dei problemi. Invece con le tecniche elettrofisiologiche -cioè elettroencefalogramma, adesso c'è da qualche anno il magnetoencefalogramma che ha dei vantaggi, e poi c'è l'evoluzione dell'EEG che sono i potenziali evocati. Si chiamano così perché la tecnica è quella di presentare uno stimolo in maniera ripetuta -visivo, uditivo, tattile, ecco- e registrare l'EEG triggerato, come si dice, da quello stimolo. Non quello continuo che si può vedere in clinica, ma parte lo stimolo per diciamo due, tre secondi, si registra un'attività e si ripete sempre in questo modo. Quindi c'è sempre una sommazione algebrica dei tracciati. Cosa vuole dire somma algebrica? *Fig pag 76 alto sx* Siccome si registra una variazione di potenziale in senso elettricamente positivo o negativo, se voi avete un segnale in questo punto qui(*indica un punto dell'EEG*) e la risposta tende a coincidere nel tempo e da una fase in fase, diciamo, l'effetto tende a sommarsi. Quando qui cade una piccola variazione positiva,

vedete in uno stesso punto aumenterà sempre di più se invece alterno delle variazioni in positivo e alcune in negativo si eliminano e voi avrete una linea continua piatta. E quindi l'importante è la tecnica dell'*averaging*, cioè della media. Cioè se voi avete uno stimolo, per esempio questo signore vede un volto ripetutamente e vedete che ciascuna ripetizione trova questo tracciato qui, se le risposte sono abbastanza congruenti, sono in fase e si sommano alla fine dopo 100/200/300 ripetizioni voi avete che qui si forma un'onda sempre più alta ed alla fine si forma un tracciato che vi da delle onde caratteristiche. Questa è la tecnica dell'averaging o della media. Tutte le risposte che non si sincronizzano, danno una linea continua.

[Il professore mostra un'animazione]

Qua ci sono cinque risposte a cinque stimoli uguali. Per esempio la faccia del cavallo. E si sommano l'una con l'altra perché partono sempre dallo stesso punto. E alla fine voi vedete che in questo disperato *noise* visivo (cioè non ci capite nulla) si cominciano a formare delle componenti che poi possono essere filtrare e voi alla fine avete un'onda intellegibile. Delle onde intellegibili. Nelle zone in cui invece non c'è stata nessuna sincronizzazione tra le varie risposte, avete una linea continua. Le tecniche oramai sono diventate talmente agevoli che anche negli studi non medici, cioè anche nei laboratori di psicologia sperimentale, si utilizzano normalmente. Si mettono delle cuffie dove già ci sono degli elettrodi, facilmente sopra il cuoio capelluto dove bisogna diminuire l'inferenza degli elettrodi mettendosi del gel -una cosa del tutto innocua- poi vengono presentati degli stimoli sullo schermo di un computer, ecc. Ci sono degli apparecchi già pronti che uno può comprare. E gli elettrodi vengono messi in punti ben standardizzati: quindi se io dico questo tracciato viene da F7, io so che F7 è nel lobo frontale inferiore. I dispari sono per il lobo sinistro e i pari per il destro. E poi anche la relazione tra la posizione dei vari elettrodi è standardizzata, cioè quindi più o meno si sa nonostante che, essendo queste cuffie che devono essere messi ben calzanti, la precisione che per forza questi punti devono corrispondere a delle aree cerebrali è un pochino esagerato però grosso modo sapete che se l'elettrodo viene messo in questa posizione registrerà della roba che sta in questa zona qui. Però a differenza dei metodi di brain imaging radiologico qui c'è una ottima risoluzione temporale, praticamente è istantanea, ma la risoluzione spaziale non è così buona. Quindi l'ideale che si fa adesso nei laboratori è di metterli insieme. Quindi all'individuo si fa la risonanza magnetica con le cuffie. Così avete sia l'aspetto della risoluzione temporale che quello spaziale.

Fig. pag.76 alto dx . Ora se voi avete una situazione attenzionale, per esempio immaginiamo che a questo soggetto gli viene detto di fissare senza muovere gli occhi questo punto(*ovale grigio a dx)* e gli viene presentato uno stimolo luminoso, questo quadratino bianco. Gli viene presentato sulla sinistra dello schermo. Gli viene detto che deve stare attento a quando arriva questo quadratino*(e magari poi premere un pulsente quando lo vede)* che può arrivare in serie randomizzata, quindi non prevedibile, o a sinistra o a destra. Però io ti dico di stare attento ma quando arriva in uno dei due lati, ad esempio stai attento all'emicampo di destra. Non muovere gli occhi e il quadratino viene o di qua o di là. Lui lo vede tutte le volte e questo quadratino ha una tipica risposta evocata. C'è un onda prima positiva si chiama P1 probabilmente a livello della corteccia visiva primaria. O anche addirittura c'è chi dice a livello sottocorticale, comunque molto precoce. Poi c'è un'onda negativa N1 che indica i processi di riconoscimento. Poi ci sono onde successive che non vedremo. P1 si chiama così perché è la prima ma alcuni la chiamano P100 perché ha una latenza di circa 100 e passa msec. N1 ha una latenza di circa 150 msec, ecc. Cosa c'entra l'attenzione? Se si è visto che lo stesso stimolo quando cade nella zona in cui il soggetto sta attento (questo grigio non è lo stimolo ma indica la zona in cui il soggetto sta attento, *ovale grigio*)- *fig. pag.76 basso sx*- la risposta -la linea continua- che è un pochino più alta di quando lo stimolo non cade nella zona in cui il soggetto

sta attento(*fig pag. 76 alto dx)* perché il soggetto sta attento qua e non là. Se si paragonano le due situazioni a livello della P1 e di N1 ma non a livello delle successive si ha una differenza piccole anche se significative e quindi cosa vuole dire? Che lo stesso stimolo che lui vede sempre, tutte le volte, evoca una risposta diversa più piccola di ampiezza quando il soggetto ci sta attento, sempre senza muovere gli occhi. E' un'attenzione puramente cognitiva. Quindi vuol dire che l'attenzione visiva, nel caso di un compito puramente spaziale (non è che viene discriminato niente, deve solo rilevare lo stimolo da qualche parte) influenza l'elaborazione dell'informazione a livello precoce, cioè a livello della componente P1 ed N1. Gli altri effetti attenzionali avvengono ad altri livelli, ma io questi non sto a dirveli. Quando ci sono dei compiti più complessi, ad esempio vengono presentate delle lettere e si dice di stare attento alle vocali ma non alle consonanti, oppure alle parole astratte ma non a quelle concrete, oppure alle parole emotive e non emotive, questi sono compiti attenzionali specifici e allora ci sono variazioni ulteriori. Non vi parlo di questo perché evidentemente già a livello precoce, cioè già 100 msec dal momento in cui è stato presentato lo stimolo (che è un decimo di secondo, ma piccole differenze possono determinare la vittoria ad una gara di sci o di formula uno, quindi non è che siano irrilevanti), c'è un effetto di attenzione. Quindi selezione precoce sicuramente c'è. Poi ci sarà anche una selezione più tardiva. L'altra domanda importante che ci si fa e che stimola la ricerca è sulla natura dell'attenzione. Ossia l'orientamento attenzionale è un fenomeno automatico o volontario? Naturalmente già immaginate che siano entrambe le cose. C'è un tipo di **attenzione automatica** ed uno cosiddetta **volontaria** e nell'ambito di questa distinzione c'è la distinzione esplicita ed implicita: cioè, io posso stare attento in modo che tutti lo sappiano (io dico di stare attento a lei, quindi tutti sanno che sto attento a lei e non a lui) oppure posso farlo in maniera implicita, ossia guardo lei però con la coda dell'occhio sto attento a lui. Questo è importante perché si è visto che i meccanismi di spostamento dell'attenzione impliciti precedono sempre quelli espliciti. Cioè se io cambio la mia attenzione esplicita da lei a lui certamente questo viene preceduto da uno spostamento implicito verso di lui. Ora l'orientamento dell'attenzione di tipo automatico, detto anche esogeno perché triggerato da eventi esogeni, è passivo; nel senso che se qualcuno ora entra dalla porta io mi volto ma anche voi e lo faccio senza sforzo, è una cosa automatica e non può essere inibita. Non è che io ci penso prima di guardarlo. Può avvenire senza che il soggetto se ne renda conto. Non interferisce con altri processi. Questo è il meccanismo di attenzione esogeno a livello molto basso. Poi c'è quella di tipo controllato o endogeno. E' un fenomeno top-down, come vi ho detto all'inizio. E' un fenomeno attivo. Ad esempio io conosco il volto di uno di voi e comincio a cercarlo per vedere se c'è. Questo è un fenomeno di attenzione attiva, controllata e che richiede sforzo. Può essere inibita (ad un certo punto ritrovo il volto e quindi mi fermo). E avviene in maniera consapevole, mentre invece l'attenzione automatica può avvenire anche senza consapevolezza. Come vi dicevo i segnali possono essere impliciti ed espliciti. Infatti l'esperimento più importante di tutti, ossia il cosiddetto **paradigma di Posner** studia l'attenzione visiva di tipo implicito che può essere automatico oppure controllato.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 13/5/2013 (1)

Lezione di Fisiologia II e Psicologia

Prof.ssa

Sbobinatore: Nicola Spadoni

Revisore: Giulia Deguidi

La Percezione

Quello che vedete in queste slide è qualcosa di più o meno evidente, sono un'aquila e dei funghi, nei due riquadri inferiori le immagini sono meno evidenti, un cane e un anello. Cosa sta facendo il nostro cervello? Apparentemente una cosa semplicissima, immediata, invece questi sono solo pezzettini di grigio, bianco e nero, il cervello decide com'è la figura, che bordi ha, il suo significato. Questo si chiama **Realismo Ingenuo**, ossia credere che quello che c'è nel mondo sia esattamente quello che io vedo.

Ad esempio: Un albero che cade in mezzo a una foresta, in cui non ci sia nessuno che lo possa sentir cadere, fa rumore? Apparentemente si, fa rumore anche se nessuno lo sente. L'albero non fa rumore, è realtà fenomenica, produce onde sonore, ma se non c'è un sistema per captare queste onde esse non si traducono in "rumore"; il rumore è un concetto psicologico, non un concetto del mondo. A seconda dell'organo di senso umano, o canino ad esempio, il rumore sarà diverso. Per rispondere avete usato quello che sapevate, e questo è tipico del realista ingenuo, cioè pensare che il mondo esista indipendentemente dal soggetto.

Per scardinare l'idea che esista un mondo al di fuori della percezione vi farò vedere delle immagini nelle quali:

- vediamo qualcosa che non c'è
- non vediamo qualcosa che c'è
- vediamo qualcosa di diverso da com'è

Discrepanza fenomenica

Esempio 1.

Il quadrato al centro di questa serie di immagini diventa più chiaro, anche se fisicamente non cambia nulla, è un fenomeno diverso da quello fisico; il sistema percettivo modifica quello che c'è al centro in ragione di ciò che c'è attorno. Questo si chiama **Illusione del contrasto**: il mondo fenomenico è diverso dal mondo fisico. *Slide 4*

Esempio 2.

Un altro esempio è **l'illusione di Zoellner,** dove le linee oblique sono parallele ma non lo sembrano; **l'Illusione di Sander** in cui le linee oblique sono uguali ma non lo sembrano, oppure

l'illusione di Orbison, in cui il quadrato dovrebbe apparire con i lati leggermente arcuati verso l'interno. Questo dimostra la discrepanza tra mondo fisico e percezione. *Slide 5*

Esempio 3.

Illusione di Ponzo-Muller-Lyer: sulla retina le linee sono esattamente lunghe uguali, perciò il cervello interpreta, tiene conto della profondità. Questo fenomeno è spiegato dalla **legge di Emmert**, secondo la quale sulla retina l'estensione è identica, ma una la percepisco come più lontana perciò deve essere più grande. Ovviamente noi parliamo prevalentemente di vista perché è l'organo di senso più sviluppato e quello con cui ci rapportiamo maggiormente con il mondo; se studiassimo altri animali potremmo prendere in considerazione altri organi e il risultato sarebbe il medesimo. *Slide 6*

Esempio 4.

Altra discrepanza: i cerchi sono concentrici? In realtà sì ma appaiono incrociati l'uno all'altro a sinistra, invece a destra appaiono come una spirale. Come mai vediamo così? Perché il cervello prende i quadratini bianchi e neri che non sono paralleli tra loro e "li interpreta" per ordinare il tutto creando il suo ordine fenomenico. *Slide 7*

Queste linee di quadratini che appaiono come ondulate, in realtà sono parallele, perché i quadrati sono colorati in modo diverso; perciò l'interpretazione avviene a seconda di ciò che è in luce e di ciò che è in ombra. Il cervello costruisce così un determinato pattern d'illuminazione interpretando quelle linee come se fossero poste di traverso. Spesso le interpretazioni non sono univoche secondo gli psicologi, tuttavia in ogni caso la logica è sempre la stessa: il cervello crea un'ipotesi sul perché il mondo appare in un certo modo e dà una risultante. Le interpretazioni sono date dallo sviluppo del cervello in questo mondo fisico con queste caratteristiche, le illusioni mettono in crisi l'interpretazione. *Slide 8*

Possiamo non vedere qualcosa che c'è

Per esempio non vedo un oggetto perché è coperto da altre figure. Se voi andate a ricostruirvi con gli occhi l'oggetto a sinistra potete vederlo, ma altrimenti non lo vedreste mai. Questo è indipendente dalla vostra esperienza. Maschero l'oggetto con altre linee da entrambe le parti, tuttavia da una parte (nell'immagine a destra della slide 10) funziona e dall'altra no (immagine a sinistra) perché da quest'ultima parte si mimetizza meglio. Accade ciò perché il cervello usa due schemi diversi per organizzare gli oggetti, mettendoli uno contro l'altro (da una parte e dall'altra). Nell'immagine a sinistra do un'interpretazione più forte rispetto all'immagine di destra dove infatti vedo l'oggetto. *Slide 9, 10*

Qualcosa che io non vedo

Nell'**albero di Waterloo**, sei volti sono nascosti tra i bordi del tronco dell'albero. I sei volti in realtà non esistono, perché sono delimitati dai bordi dell'albero stesso, non sono i bordi dei volti! Il bianco è lo sfondo dell'albero, lo sfondo finisce dietro l'oggetto, perciò il cervello inizialmente attribuisce i bordi all'albero e non vede i volti. Li vede solo se viene stimolato a cercare qualcos'altro:

- il bianco diventa il volto, non più lo sfondo
- i bordi del tronco diventano i bordi dei volti. *Slide 11*

Altro esempio in cui non conta l'esperienza precedente: ci sono delle righe nere, però vedete un anello più luminoso e rilevato; questo si chiama **bordo anomalo amodale**, nel senso che non ha nessuna modalità sensoriale che risponde a quella cosa, ma voi continuate a vedere un anello, anche se nel mondo fisico non c'è niente. Perché vedo qualcosa che in realtà non esiste nel mondo fisico? Il cervello ipotizza che l'interruzione sia troppo regolare per non esserci niente: le linee da una parte e dall'altra sono colineari ma interrotte quindi nel mondo reale deve esserci qualcosa posto davanti ad un altro oggetto. *Slide 12*

Altro esempio:

- a sinistra c'è una specie di rettangolo di plexiglass sopra una cosa fatta di pallini verdi, appare un bordo a cui nessun organo di senso (vista) risponde, inoltre il bianco appare più bianco al centro perché il cambio di colore è troppo regolare perché non ci sia niente;
- stessa cosa nell'immagine di destra: interpreto che ci sia un cubo perché i cerchi sono interrotti in maniera troppo regolare perché non ci sia. *Slide 13*

Triangolo di Kanizsa (stesso esempio della prima lezione con il prof Chelazzi), a destra non vedo il triangolo perché c'è un'interpretazione più semplice disponibile, gli oggetti sono già chiusi, completi, non manca niente. *Slide 14*

Di nuovo **assenza di oggetto fisico e discrepanza**: se vi chiedo di dirmi a quale linea corrisponde, tra le quattro a destra dell'interruzione, la linea a sinistra, voi tenderete a rispondere la terza.

Questa è l'**Illusione di Poggendorff**: la colinearità è sulla seconda linea, ma non sembra che sia la seconda, tendo infatti a vederle sfasate perché il cervello è abituato a tenere conto degli angoli.

Quando noi pensiamo che la percezione sia del tipo macchina fotografica, sbagliamo, in quanto il cervello interpreta il mondo.

Il cervello impara a vedere, a costruirsi delle regole quando agiamo nel mondo; il neonato vede bene soltanto dopo un anno e più, infatti solo quando comincia a camminare inizia a percepire la distanza percettiva, la grandezza percettiva e la profondità.

I due errori più grandi che facciamo sono:

1. l’errore dello stimolo, cioè descrivere quello che sappiamo e non quello che vediamo;
2. l’errore di attribuire regole della percezione al mondo fisico. *Slide 15*

La catena psicofisica

La **catena psicofisica** che cos’è: abbiamo un mondo fisico che manda uno stimolo distale (esterno), un organo di senso a cui arrivano le immagini, e uno stimolo prossimale corrispondente alla retina. Da qui attraverso le aree di proiezione arriviamo ad avere il **percetto** che segue delle regole che non necessariamente sono quelle del mondo fisico, come abbiamo visto negli esempi. Il nostro mondo fenomenico è il modo in cui agiamo sul mondo fisico, come ci rapportiamo con il mondo. Se il vostro cervello vi dice che una valigia è pesante la solleverete facendo un determinato atto motorio che tiene conto del peso della valigia, ma se io nella valigia non metto niente farete un movimento con troppa forza, seguendo il vostro mondo fenomenico. Tutto funziona quando il mondo fisico segue le regole del nostro cervello.

La prima cosa che fa’ il cervello è segregare la figura dallo sfondo, come nell’albero; le regole secondo cui il cervello decide se una cosa è oggetto o sfondo possono essere:

- l’**inclusione**: la cosa più piccola tende ad essere un oggetto rispetto ad una più grande che sarà lo sfondo
- l’**orientamento** se qualcosa è **convesso** (una cosa verticale sarà più facilmente oggetto, una obliqua sfondo), ecc. *Slide 19*

Figura *Slide 20*

L’articolazione della figura con omini e sfondo bianco, in realtà è un insieme di forme che non vediamo, a causa del **completamento amodale**: lo sfondo non finisce, il bordo appartiene solo e soltanto all’oggetto nella nostra rappresentazione. Noi vediamo due omini davanti a un pannello bianco, solo gli oggetti hanno una forma.

Figura *Slide 21*

Vediamo il dalmata perché le macchie nere hanno un pattern che può essere associato al concetto di “dalmata” secondo l’interpretazione del nostro cervello.

Figura *Slide 22*

Vediamo una figura con volto di Cristo o CheGuevara. Perché è un volto? Perché la luce cade nel naso e nel mento solitamente, in questo caso anche nelle guance perché la luce viene dall’alto a sinistra, perciò vedo una faccia.

Figura *Slide 23*

Lo stesso accade per quello che noi vediamo come muso di cavallo e un uomo di profilo.

Queste cose che vi ho fatto vedere sono molto evidenti se prendo figure reversibili, che sono delle figure che hanno due interpretazioni percettive differenti, posso vederne solo una delle due, poi l'altra. Sono immagini in cui nello stesso luogo vedo due cose. Il cervello ve ne farà vedere prima una, poi l'altra. Si tratta di immagini bistabili.

- Immagine con ragazza giovane e vecchia. *Slide 25*
- Immagine con candelabro e due facce o una dietro allo stesso, nel cervello è bistabile. *Slide 28*
- "Quello che Freud ha in mente" S*lide 26*
- Esempio con vecchio con l'orecchio che è in realtà una donna, ecc. *Slide 29*

Segmentazione del campo visivo

Quali sono le regole che il cervello segue: l'elefante ha i piedi non corretti rispetto al resto, il tempio greco ha le colonne errate; le gambe sono non colineari con corpo, interpreto la parte grigio scuro come corpo ma l'interpretazione della parte superiore e inferiore non possono coincidere. A destra la colonna c'è sopra ma non sotto e viceversa. *Slide 30*

Lo studio delle leggi di unificazione formale della Gestalt

Chi ha studiato tutte queste cose è stata la Psicologia della **Gestalt**: se prendo un **campo indifferenziato**, cioè pallini che non si organizzano in nessuno modo, ma li sposto allargandoli si unificano in tre colonne o tre righe: questo è il **principio della vicinanza**. Se ci saranno all'esame i principi di organizzazione formale della Gestalt, per descriverli voi dovrete dire:

A parità di altre condizioni, gli oggetti si organizzano per:

1. Vicinanza *Slide 31, 32, 33*

2. Somiglianza di colore (se fossero stati dello stesso colore non sarebbero apparsi in nessun modo particolare) o somiglianza di forme (ha lo stesso effetto). Parità di altre condizioni si dice perché se li sposto con forma cambiata non vedrei la stessa cosa di prima. *Slide 34, 35*

3. Principio di buona direzione o di continuità di direzione: vedete due linee che si intersecano, una verticale e una orizzontale perché è più probabile che sia così rispetto a qualsiasi altro modo. Se invece chiudo le linee in basso a sinistra e in alto a destra non succede più, metto in crisi questo principio con il **principio della chiusura**. Essa è più forte della continuità della direzione, vedo quindi due figure chiuse piuttosto che due linee incrociate con due linee curve sopra e sotto. *Slide 36-40*

4. Pregnanza: insieme di varie caratteristiche, esempio dell’intersecarsi di due figure, o “buona forma”. Quando due cose vanno bene insieme diventano pregnanti. *Slide 40*

Altro esempio con lettere; se vi chiedessi di dividere con una riga le lettere che appaiono più diverse, verrebbe da dividere le T più a destra orientate in modo diverso, lasciando le T dritte con le L perché hanno lo stesso orientamento. *Slide 41*

Qui vedete due principi formali a confronto: sopra vedo per vicinanza ma se contro metto la chiusura non vedo più per vicinanza ma per chiusura. *Slide 42*

Vedete sbarre nere e bianche, le bianche sopra per pregnanza le vedrete davanti, le nere dietro e viceversa in basso. *Slide 43*

Domanda di una studente: …….

I percettologi dicono che ci sono delle cose che sono determinate alla nascita ma non si esprimono, altre che si esprimono. È difficile dire se una cosa è appresa o già presente. Se prendiamo un gatto e lo piazziamo dentro a un oggetto che ruota che ha solo linee verticali e un altro gatto lo mettiamo dentro lo stesso macchinario solo con linee orizzontali, se poi tirerò fuori i gattini il loro sistema percettivo non vedrà le linee a cui non è stato sottoposto. Il cervello impara cose per cui è già strutturato, ma gli devono essere sottoposte in modo che impari a vederle.

Spiegazione del perché vedo il volto di Gesù: ciascuno vede quello che si aspetta, è difficile che un ateo o anticlericale veda la faccia di Gesù semplicemente perché non ci crede neanche un po'.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 14/5/2013 (1)

Fisiologia 2 e psicologia-lezione del 14 05 2013

Sbobinatore: Enrico Tadiello

Revisore: Diroma Francesco

La sensazione

Definizione di sensazione

Avete visto che la percezione è qualcosa di più complesso, mentre la sensazione è qualcosa di più semplice, e in genere corrisponde allo stimolo fisico, mentre invece la percezione si differenzia perché ci sono vari fenomeni come le illusioni ottiche che già avete visto, le costanze percettive e la visione della profondità che vedremo oggi. Quindi tutti questi fenomeni non sono una replica più o meno fedele della configurazione degli stimoli, ma necessitano di operazioni interiori.

Perché studiarla?

La sensazione vi permette di studiare l' attività psichica studiando come gli stimoli vengono rilevati, per esempio una cosa importante è studiare l' adattamento sensoriale esempio alla luce ed ad altri stimoli vari, e evidenziare quindi le capacità e i limiti dell' organismo umano.

Limiti intrinseci della sensibilità umana

1)Si sa che la sensibilità umana ha dei limiti ad esempio nel visibile noi abbiamo le gamma di lunghezze d' onda oltre alle quali noi non percepiamo nulla; *l'udito* è sensibile ad una gamma relativamente limitata di frequenze.

2) Inoltre gli stimoli possono non essere rilevati se non hanno una certa intensità, e qui vi è il concetto importantissimo di **soglia.** La soglia può essere **assoluta,** che è il livello minimo di stimolazione che suscita una sensazione. Quindi rappresenta un confine tra gli stimoli percepiti (sovraliminari) e gli stimoli non percepiti (infraliminari). La soglia non è un valore preciso, ma è un **valore probabilistico**, perché quando uno misura una soglia non arriva mai ad avere un punto in cui si determina che sopra a questa intensità tutti vedono e sotto questa intensità nessuno vede. Si avrà un valore al quale una certa percentuale di soggetti vede e la restante percentuale non vede. E allora si prende convenzionalmente il 50% di probabilità di suscitare una sensazione come la soglia, che può essere anche variata a 70% in certi casi.

Quindi se voi avete il laboratorio oscurato con davanti al soggetto lo schermo del computer e gli presentate uno stimolo luminoso, vedrete che si arriva ad un livello a cui lo stesso soggetto dice lo vedo e altre volte lo stesso soggetto dice non lo vedo. Quella è la soglia assoluta. La soglia non cambia molto tra gli individui, anzi possiamo dire che tutti gli individui hanno bene o male la stessa soglia, perché è una questione di sensibilità del sistema nervoso, che è pressoché uguale tra gli individui. Anche l' intensità è stabile, mentre l' acuità può variare.

Metodi psicofisici di soglia

Come si misura? Ci sono classicamente tre metodi.

1)**Il metodo dei limiti**: lo sperimentatore varia lo stimolo o in senso ascendente partendo da un valore inferiore a quello di soglia o in senso discendente partendo da un valore superiore a quello di soglia. Quindi io in continuo faccio sempre più scuro o sempre più chiaro. E qui si vede che qualche volta facendo sia l' uno sia l' altro non si ottengono gli stessi valori di soglia. E questa è una cosa interessante perché vi fa capire quale sia l' influenza che qualsiasi essere umano ha quando deve dare dei giudizi. Per esempio se io faccio un ordine discendente, cioè parto da un valore alto e poi discendo, il soggetto sa che ogni volta lo stimolo sarà meno luminoso, e magari se ad un certo punto il soggetto deve indovinare preferisce dire che non lo vede piuttosto che lo vede. Viceversa quando si va in ordine ascendente, succede il contrario. Quindi vedete che noi non siamo delle macchine perfette.

2)**Il metodo dell' aggiustamento**: è lo stesso di quello precedente ma avviene in maniera computerizzata per cui appena il soggetto dice lo vedo l' intensità dello stimolo viene diminuita. Oppure se dice non lo vedo viene aumentato. Quindi non è diverso dal metodo di prima, solo che avviene automatizzato.

3)**Il metodo degli stimoli costanti**: questo metodo invece è radicalmente diverso. Questo metodo è più preciso da un punto di vista statistico. Si prendono un certo numero di valori di luminosità, li mescolate a caso e li presentate al soggetto. Quindi qui gli errori di aspettativa non ci sono più. Il problema è che mentre negli altri potete avere tutti i valori in maniera sistematica, qui non potete averli tutti, ma dovete scegliere un certo numero di valori di luminosità e presentarli al soggetto. Però è possibile fare una statistica precisa.

Grafico che riproduce la misurazione della soglia assoluta

Si può vedere l' intensità dello stimolo, e la percentuale di risposte affermative. Vedete che la curva è una sigmoide, e si vede il valore che corrisponde al 50% e che corrisponde alla soglia assoluta. Se io volessi essere più sicuro/restrittivo, potrei mettere la soglia ad un valore del 70%. Naturalmente qui bisogna presupporre che il soggetto non tenti di imbrogliare. Se un soggetto comincia a sparare a caso la soglia viene sbagliata, perché la risposta è o si o no, 50% di probabilità ognuna. Con la soglia al 70 % si evita questo problema.

La **soglia differenziale** è la differenza tra uno stimolo standard e uno di confronto. Anche qui ci possono essere errori per esempio il campione tende ad essere sovrastimato rispetto a quello di confronto.

Esperimento di Weber

Un grande della psicofisica, Weber, nell' 800, stabilì la relazione che c' è tra uno stimolo e la sua percezione.

Lui cominciò con il peso: il soggetto doveva valutare il peso di un oggetto sulla mano. Lui rilevò che la percezione dell' incremento di peso era tanto meno accentuata tanto era più pesante l' oggetto. Cioè se io aggiungo un chilogrammo ad un oggetto di 5 chilogrammi, la mia soglia differenziale è diversa dall' aggiungere un chilogrammo esempio a 30 chilogrammi.

Altro esempio è quello della stanza delle candele. Se aggiungo una candela ad una stanza in cui c' è solo un' altra candela, la soglia differenziale è immediata, vedo subito che la luminosità è raddoppiata. Ma se io aggiungo una candela ad una stanza di 100 candele , io non me ne accorgo.

Legge di Weber

Quindi in base a questo stabilì la **legge di weber:** la soglia differenziale K è proporzionale all' intensità assoluta degli stimoli utilizzati secondo questa relazione:

$$K = \Delta R / R$$

Cioè ΔR (la soglia differenziale) fratto l' intensità iniziale dello stimolo (R). La differenza fra 100 e 102 cioè il 2% è il K e lo stesso sarà tra 500 e 510.

Legge di Fechner

Più o meno negli stessi anni il matematico Fetchner la elaborò ulteriormente e ci mise il logaritmi.

S= c * log R + C

S = sensazione **c**= costante di Weber **R**= intensità dello stimolo **C**= costante d' integrazione

Egli disse che la sensazione che l' essere umano prova in funzione dell' intensità dello stimolo è uguale ad una costante per il logaritmo dell' intensità dello stimolo. Per esempio come detto prima se io aggiungo una lampadina ad una stanza con lampadine , la lampadina aggiunge una quantità in senso logaritmico alla luminosità della stanza, cioè il contributo di ciascuna lampadina è progressivamente più piccolo.

Legge di Stevens

A questo punto si va in età moderna. Stevens operò alcuni studi in cui la capacità degli esseri umani di giudicare l' intensità di uno stimolo veniva misurata con un valore numerico. E questo lo portò a descrivere una relazione tra il giudizio sensoriale di un soggetto come psiche, e l' intensità della sensazione.

dove

S è il giudizio sensoriale del soggetto, I l'intensità dello stimolo e k una costante che dipende dall'unità di misura scelta

Quindi la grandezza soggettiva della sensazione è proporzionale all' intensità dello stimolo elevata ad una certa potenza.

Grafico relativo alla grandezza di una sensazione stimata in relazione a tre diverse grandezze fisiche (vedi slide)

E qui si può vedere bene guardando dei diversi tipi di sensazione. Esempio se voi avete la lunghezza apparente di una linea, e dovete giudicare la lunghezza di questa linea, vedete che c' è una relazione lineare, cioè aumenta lo stimolo e aumenta la soglia differenziale. Invece con la chiarezza la curva è diversa e con uno shock elettrico esce da questa legge perché lo stimolo diventa doloroso e esce dalla legge di Stevens. Quindi dipende dal tipo di sensazione.

Teoria della detenzione del segnale

Una cosa fondamentale è la teoria della detenzione del segnale, perché quando voi avete un soggetto che prende una decisione, dovete considerare che ci sono più possibilità.

1)**Hit**: Si dice si il segnale c' è e il segnale effettivamente c' è.

2)**Falso allarme**: si dice si ma il segnale non c' è.

3)**Errore di omissione**: si dice no ma il segnale c' è

4)**Rifiuto corretto**: Si dice no e il segnale effettivamente non c' è.

Quindi due risposte corrette e due risposte non corrette. Con la teoria della defezione del segnale dove peraltro non vado perché c' è una piccola digressione matematica da fare, si riesce a vedere la propensità di un soggetto a fare falsi allarmi. In altre parole se voi avete un soggetto che va a misurarsi il campo visivo in clinica oculistica e gli presentano dei puntini luminosi e il soggetto deve schiacciare un pulsante quando vede la luce. Ora succede che quando siamo al valore di soglia ci sono quelli che sono più ottimisti e che tendono a dire si anche quando non l' hanno visto, e ci sono quelli che nella stessa condizione tendono a dire no non l' ho visto. Questo implica quindi una differenza di risultati.

Quindi se io metto in relazione il numero di hit (risposte affermative corrette) con il numero di prove di un segnale e lo metto in relazione con il numero di falsi allarmi rispetto alle prove senza segnale, viene calcolato e compensato il criterio soggettivo di decisione. Lo sbaglio è fatto anche inconsapevolmente dal soggetto, fa parte della personalità, non è che uno lo fa sempre apposta.

Queste erano delle cose fondamentali sulla sensazione. La percezione l' ha ampiamente fatta il prof. Savazzi.

Percezione

Differenze tra percezione e sensazione

Diciamo che le differenze tra percezione e sensazione sono:

-le illusioni ottiche, contrasto percettivo, costanti percettive. Le illusione le avete già fatte. Ce ne sono talmente tante che magari qualcuna non l' avete viste. Queste sono quelle famose (PROIETTA SLIDE DI ILLUSIONI OTTICHE CHE NON SONO STATE ANCORA CARICATE).

Realismo ingenuo

Questo è il concetto di realismo ingenuo, cioè non bisogna dare per scontato che le sensazioni corrispondano alle nostre percezioni. Bisogna invece descrivere quello che uno vede senza lasciarsi trasportare dal fatto che le cose devono essere corrispondenti.

Teorie della percezione

Ci sono teorie della percezione. Sono tutte interpretazioni che prendono in considerazioni diversi aspetti, non sono l' unica sbagliata e l' altra giusta.

1) Teoria dell' inferenza

Ad esempio un approccio che da un punto di vista filosofico si rifà ad un approccio degli illuministi per cui la mente alla nascita è una tabula rasa, è solo l' esperienza che da una struttura alla mente tramite le sensazioni. Però per avere una percezione corretta bisogna imparare ad interpretare le sensazioni, e l' esempio che avvalora in parte questa teoria è quello della stereopsi, cioè della visione stereoscopica, di questo però se ne parla dopo. Quindi questa è una teoria secondo cui l' esperienza è tutto, il cervello nasce non strutturato, è solo capace che le sensazioni esprimano nella mente. Un esponente di questa teoria Helmoltz diceva appunto che le percezioni sono inferenze

inconscie che legano i dati sensoriali alla realtà esterna attraverso meccanismi dell' associazione con l' esperienza.

2) Teoria della Gestalt e sua smentita

All' opposto della teoria precedente è la teoria delle Gestalt , dal nome tedesco che vuol dire forma-struttura, in cui la mente nasce con un organizzazione già presente, non si può percepire le parti , in maniera isolata, ma il tutto è diverso dalla somma delle parti. E con questa tra l' altro loro spiegano una delle illusioni più famose, che è l' illusione di Muller- e Lyer (*slide n 6, savassi percezione, figura a*), in cui chiaramente la linea più in alto appare più lunga, mentre quella più in basso appare più corta nonostante siano uguali. Secondo la spiegazione delle gestalt la nostra mente non è capace di scindere le percezioni della linea più in basso dal resto, per cui la nostra mente vede questa linea più corta nel suo insieme.

Il mondo percettivo è organizzato secondo leggi innate per esempio uno dei punti forti della teoria delle Gestalt è l ' esistenza di una segregazione figura sfondo che avete sicuramente visto con la Savassi. I gestaltisti erano invece molto deboli nella parte neurale: il fatto di ricondurre la funzione della mente al cervello non la capivano benissimo. Sapevano benissimo che togliendo il cervello la mente non c'era più, ma sul fatto che tutto quello che fa la mente sia spiegabile in termini di connessioni cerebrali elettriche non erano molto d' accordo.

Allora a questo punto un grande scienziato e cioè **Sperry** , disse basta con queste teorie anti neurobiologiche e fece due esperimenti molto ingegnosi.

1)Egli prese dei ratti e insegno loro a discriminare tra due formi con le solite tecniche basate sul fatto che riconoscendo una delle due forme ricevono del cibo. Egli con delle operazioni neurochirurgiche mise delle lamelle di materiale isolante attorno al cervello, poi richiuse tutto. Secondo la teoria della Gestalt, le vie di minor resistenza sarebbero alterate e quindi gli animali non dovrebbero più riconoscere nulla, invece scoprì che i ratti riconoscevano lo stesso. I Gestaltisti, infatti non ammettevano la connessione tra i neuroni con fasci.

2)Poi fece l' esperimento immagine speculare. Egli fece delle microlesioni sulla corteccia e vide che i ratti erano assolutamente incapaci sia di ricordare le informazioni che avevano imparato sia di assimilare nuove informazioni, mentre secondo i gestaltisti non avrebbe dovuto cambiare niente. Quindi aveva smentito in maniera clamorosa i gestaltisti.

3) Teoria dello stimolo

Teorie più moderne sono le teorie dello stimolo, cioè un approccio psicofisico, cioè la correlazione tra lo stimolo e la sensazione soggettiva. Però anche qui c' è la prevalenza di un concetto, vale a dire quello dell' importanza dell' esperienza. Cioè tutte le informazioni necessarie per spiegare la percezione sono presenti nell' ambiente. Qui si da importanza all' apprendimento percettivo. Si impara a percepire sempre meglio.

4) Teoria ecologica di Gibson

Uno molto noto è Gibson che ci ha inserito anche l' ecologia, che da molta importanza a questo concetto di **affordance.** Cioè lui dice che gli stimoli percettivi stessi hanno presente un modo di porsi, per esempio se io ho una torcia, la percepisco in un certo modo ma una delle cose che facilitano la percezione è che è fatta in modo che io la prenda così. Se io ho una forchetta è difficile che uno la prenda dalla parte sbagliata. Queste sono le affordance, cioè lo stimolo ha già presente

qualcosa e quindi aiuta nella percezione. Il concetto è che la fonte di informazione percettiva ce e   anche l' ambiente circostante e il soggetto la deve sapere scogliere.

5)   Teoria computazionale di Marr

Poi ci sono le teorie computazionali, esplicate da Marr che purtroppo è morto di leucemia in età prematura. Lui aveva distinto l' attività percettiva in tre fasi:

-L' abbozzo primario, dato dal sistema visivo, si basa sulle linee, dei punti, variazioni di luminosità di contrasto. E voi sapete da Chelazzi che ci sono cellule del sistema visivo deputate alla percezione dei contorni, cellule più semplici più complesse ma tutto questo a livello bidimensionale.

-Il secondo livello è costituito dall' abbozzo bidimensionale e mezzo. Cioè si comincia ad integrare le informazioni nella stereopsi. Importante nell' abbozzo a due D e mezzo è che si comincia a considerare la rappresentazione centrata sullo osservatore. I modelli neurofisiologici non tengono in conto il fatto che l' osservatore si sposta rispetto allo stimolo. Quindi c' è bisogno che ci sia un sistema che informa il cervello che quello stimolo lo vedo così esempio perché mi sto allontanando, avvicinando. Questa è la rappresentazione centrata sull' osservatore.

C' è poi il livello a 3D centrata sull' oggetto, indipendentemente da dove uno lo vede. Diversamente da prima quindi.

Adattamento ai pattern visivi

Ci sono anche dei fenomeni che sono ai limiti tra una sensazione e una percezione, nel senso che sono spiegabili con le proprietà selettive dei neuroni della V1. La V1 è l' area visiva primaria che è la parte più semplice, la V1 non ha processi di alto ordine. E quindi bisogna differenziare l' adattamento ai pattern visivi con le immagini postume e con le illusioni ottiche.

Slide in cui ci sono tre quadrati con all' interno linee orientate in modo diverso

Cioè se voi guardate a sinistra per un certo periodo di tempo e poi dopo andate a guardare al centro voi vedete che le linee vi appaiono orientate in un modo, mentre quelle di sotto vi appaiono orientate nell' altro modo. Questo accade perché c' è un fenomeno di adattamento. Vale a dire i neuroni che sono selettivi per questo orientamento e che si trovano nella V1, si affaticano. Quando uno continua a guardare si affaticano e progressivamente sparano meno. E siccome sono collegati in maniera inibitoria reciproca, con gli altri neuroni che sparano nell' altro modo, quando guardate un insieme di linee intermedie, cioè verticali prevalgono i neuroni che non si sono affaticati.

Questi non sono fenomeni retinici, come ad esempio le immagini postume, quando voi guardate una cosa nera e poi guardate un muro bianco e vedete la pallina accesa. Questi sono fenomeni corticali, perché dipendono dalla presenza di neuroni con diversa sensibilità, quindi è qualcosa che non è un' illusione, non è un fenomeno retinico, ma è un fenomeno spiegabile con il funzionamento selettivo dei neuroni.

L' illusione ottica non è spiegabile con fenomeni di adattamento, questo sì invece. ALTRA SLIDE CON FENENOMENO DI ADATTAMENTO. ALTRA SLIDE CON FENOMENO DEL CONTRASTO.

Illusioni ottiche

Le illusioni ottiche si possono distinguere in almeno 4 categorie, di cui due sono abbastanza convergenti.

Ci sono fenomeni di ambiguità, che sono rappresentati da figure ambigue, come quelle che avete visto anche con la Savassi. NE FA RIVEDERE ALCUNE.

Ci sono fenomeni di distorsione, che sono due famose illusioni, vale a dire quella di Ponzio e quella della luna. Più altre due: Poggendorff e Muller-Lyer. Muller- Lyer è già stata vista.

Ci sono poi fenomeni paradossali, per esempio il triangolo impossibile.

Ci sono per finire i fenomeni puramente illusori, cioè quando si vede qualcosa che non c' è. O non si vede qualcosa che invece c' è (punto cieco).

Punto cieco

Nella retina vi è la zona della fovea, dove mancano le cellule gangliari, ci sono solo i recettori. Fra 10-12 gradi e una 20ina di gradi, vi è un punto in cui esce il nervo ottico. In questo punto non vi sono recettori, perché la retina è occupata dalle fibre nervose, e quindi qui c' è un punto cieco. I coni voi sapete che sono molto più concentrati al centro, e infatti la qualità visiva a 5 gradi è molto diminuita, a 10 gradi si vede pochissimo .Invece i bastoncelli hanno una distribuzione più uniforme e sono un po' più densi attorno ai 20 gradi.

Però nella emi retina nasale di ciascun occhio, tra 12 e 18 gradi, vi è una zona in cui si ha il punto cieco. In visione binoculare questa area corrisponde ad un punto non cieco dell' altro occhio. In visione binoculare la retina nasale di un occhio si sovrappone alla retina temporale dell' altro occhio e quindi non vi è nessun punto cieco. Ma quando siete in visione monoculare, esempio vi chiudete un occhio con la mano, e passate il pollice orizzontale davanti all' occhio aperto, ad un certo punto vedete che sparisce.

Cosa centra questo con le illusioni? Anche quando voi guardate con un occhio solo, senza fare questa prova, non vedete il punto cieco. L' illusione è che il nostro punto cieco viene riempito dalla nostra percezione. Il nostro sistema percettivo non accetta di avere uno scotoma, anche quando è acquisito per una lesione. Quindi questo è un fenomeno di tipo illusorio.

Altre illusioni

L' illusione di Muller e Lyer (*slide 6, Savassi percezione*) è talmente forte che anche se la mettete su un righello la vedete in maniera errata. Quindi è un fenomeno estremamente forte.

Un'altra illusione è quella di Poggendorff *(slide 15, Savassi percezione)*L' illusione consiste nel fatto di vedere la linea di sinistra corrispondente a una linea a destra diversa da quella a cui effettivamente corrisponde e si può misurare qual' è l' effetto dell' illusione tracciando quella che secondo l' osservatore è la linea che corrisponde. Questo secondo alcuni è dovuto al fatto che c' è una sovrastima degli angoli acuti, cioè il nostro sistema percettivo tende a sovrastimare l' angolo acuto rispetto all' angolo ottuso. Ci sono fenomeni per cui questo rettangolo non esiste, e questi sono fenomeni di tipo paradossale.

Poi c' è l' illusione di Ponzo *(slide 6 , Savassi percezione)* su cui ci ritorno dopo.

Poi ci sono i fattori culturali: per esempio questo quadro (*slide che rappresenta una famiglia e un ambiente)* se voi lo fate vedere in un ambiente occidentale vi dicono che è una famiglia riunita in una stanza con un cane, una finestra e dei fiori. Se voi invece fate vedere questo quadro in un ambiente di tipo aborigeno, vi dicono che è una scena all' aria aperta, con un albero, un pacco e una signora sulla destra.

Il triangolo di Kanizsca *(slide 14, Savassi percezione)* vale a dire il triangolo che non esiste. Una cosa interessante di questo triangolo è che la parte centrale appare più luminosa dello sfondo.

SLIDE figura con cane Dalmata *(slide 21, Savassi percezione)* che mostra l' articolazione sfigura fondo.

SLIDE figura con Cristo. *(slide 22, Savassi percezione)*

Il prof. va avanti dicendo che queste illusioni le abbiamo già viste.

Percezione della profondità

E' un paradosso percettivo, perché mentre lo spazio percettivo è tridimensionale, le immagini retiniche sono bidimensionali. Quindi come mai noi percepiamo la profondità?

La geometria euclidea, quella che si studia a scuola, è chiara: le linee parallele non si intersecano mai. Gli oggetti se sono paralleli rimangono paralleli. La somma degli angoli interni di un triangolo è sempre 180 gradi e così via.

Ma l' immagine retinica è un immagine rimpicciolita, rovesciata, bidimensionale. Quindi è un' immagine che non segue affatto i principi della geometria euclidea. Inoltre bisogna considerare che l' essere umano ha due occhi, e che vedono quindi le cose da due prospettive leggermente diverse.

Gli indizi per la percezione della profondità possono essere monoculari o binoculari. Anche con un occhio solo noi riusciamo a percepire la profondità, ma non abbiamo quella finezza che ci è data dalla stereopsi, dalla visione binoculare.

Indizi binoculari

La stereopsi sostanzialmente è una differenza di distanza di distanza di uno o più oggetti. Se voi non siete sicuri che una porta sia aperta oppure no, se un individuo ha una buona stereopsi se ne accorge, perché vede una piccola differenza. Con un occhio solo questo è un po' più difficile. Questo perché la visione binoculare nell' uomo permette di avere una grossa parte del campo visivo vista da tutte e due gli occhi. Questo non è vero per altre specie animali, per esempio il coniglio ha gli occhi posti più lateralmente e ciò gli permette di vedere anche dietro, però perde in visione binoculare, perché davanti il campo di visione binoculare è più piccolo.

Disparità binoculare

Nella nostra visione binoculare la fissazione dell' oggetto è comandata solo da un occhio, l' altro segue e basta. Infatti se voi dovete guardare attraverso una serratura o attraverso un microscopio ognuno di noi mette un solo occhio. **La disparità binoculare** (o retinica) è la differenza tra le immagini retiniche dei due occhi nella stessa immagine visiva e sta alla base della stereopsi. Quindi

l’ immagine di un occhio è un po’ diversa dall’ immagine dell’ altro occhio, e voi ve ne potete rendere conto facendo il giochetto del pollice: mettete il vostro pollice davanti agli occhi e chiudete prima un occhio e poi l’ altro.

Il circolo virtuale che passa attraverso i due punti di fissazione si chiama **oroptero** e tutti i punti che giacciono sull’ oroptera non hanno disparità retinica, perché sono visti alla stessa profondità.

Tutto questo è reso possibile dalla visione binoculare. Ma quando voi avete i due occhi che guardano la stessa cosa, non vedete doppio. A meno che non avete delle condizioni patologiche, come ad esempio lo strabismo. In questi casi il nostro sistema visivo, che è plastico, blocca la visione di uno dei due occhi, per cui i soggetti con lo strabismo vedono praticamente con un occhio solo.

Ci sono vari tipi di disparità:

La disparità crociata è quando un oggetto è più vicino di quello fissato.

La disparità non crociata invece è quando un oggetto è più lontano di quello fissato.

Poi c’ è **la disparità assoluta**, vale a dire la differenza tra le immagini dei due occhi.

C’ è infine **la disparità relativa**, cioè la disparità di due elementi nella stessa scena visiva.

La terza dimensione è data dal fatto che i vari punti di un oggetto a tre dimensioni hanno una disparità retinica. E’ questo che da la tridimensionalità di un oggetto.

Ci sono dei neuroni binoculari che sono attivati quando nella visione binoculare si forma un’ immagine che occupi due punti leggermente diversi di quella determinata disparità e quindi vengono a sparare in maniera più efficace. Sono quindi neuroni sensibili alla disparità. Tutto quello che vi ho detto potrebbe essere messo in dubbio.

Stereoscopio

Come si fa a dimostrare la spiegazione di Helmoltz della disparità retinica? Si usa un vecchio apparecchio, dell’ ‘800, lo stereoscopio. E’ un semplice apparecchio che permette di presentare due immagini diverse separatamente ai due occhi, cosa che senza questo apparecchio non succede.

Si può fare in vario modo, quello di Weatstone è il primo in assoluto: il soggetto guarda dove ci sono due specchietti che riflettono due immagini, che sono uguali ma leggermente in disparità, con una posizione un po’ diversa. E si può aggiustare, facendo scorrere questi pannelli, per ciascun soggetto, perché la distanza tra gli occhi è diversa e quindi anche la capacità di disparità e un po’ diversa. In modo che ad un certo punto, quando si raggiunge la distanza giusta, il soggetto vede un’ immagine sola in rilievo. Poi ci sono tanti mezzi 800centeschi, ma il principio rimane sempre quello: con questa mascherina ciascun occhio vede solo una delle due immagini, e le due immagini sono uguali ma con una leggera differenza di posizione, per cui il soggetto vede un’ immagine sola in rilievo. A seconda della posizione delle due, si può ottenere o una disparità crociata o una non crociata, a seconda che l’ immagine venga dal davanti o dal didietro.

Ci sono diversi metodo oltre a quello di Weatstone , ma il concetto è sempre quello: i due occhi vedono due immagini leggermente differenti che poi vengono fuse in un’ immagine a tre dimensioni.

Poi ci sono altri sistemi, anche se il principio è sempre quello: io ho due colori complementari, rosso e verde. Per cui se ho un disegno il rosso viene visto solo da un occhio, il verde solo da un altro, le due immagini nella mente vengono messe assieme e si vede un' immagine sola.

Qualche critico della teoria di Helmoltz, diceva che questo veniva facilitato dal fatto che queste sono figure, quindi un soggetto potrebbe ricostruirle immaginando che sia una cosa in rilievo. Ma prendendo due immagini che sono completamente randomizzate, con puntolini bianchi e neri, eccetto che per una porzione centrale in cui i puntolini sono disposti in modo che sovrapposti danno una figura. Se uno non ha la stereopsi non ci arriva. E questo è alla base anche di alcuni test oculistici.

Indizi monoculari

Gli indizi monoculari sono conosciuti molto bene dai pittori. Sapevano che gli indizi binoculari sono efficaci fino a circa 6 metri di distanza. Quindi ad una distanza superiore ai 6 metri io non dovrei vedere la profondità, però ci sono gli indizi monoculari, quelli che si hanno anche solo con un occhio.

Ce ne sono di vario tipo, e sono gli indizi chiamati tonici.

C' è anche un indizio fisiologico, che è il movimento del cristallino, ma anche la convergenza degli occhi. Cioè uno sente che anche quando non ha la minima idea della profondità, ma sente un senso di tensione e gli occhi convergono, capisce che questo è un oggetto che si avvicina. Mentre se uno sente un rilassamento capisce che si sta allontanando. Però sono meccanismi poco precisi.

Nei quadri dei pittori invece le cose più lontane diventano con una tessitura più fine, e questo dà un senso di profondità.

Gli indizi di profondità possono essere **non metrici**, cioè vi dicono che una cosa è in profondità ma non vi danno indicazioni sulla grandezza. Io so che il naso sta davanti agli occhi ma non riesco a misurarlo.

Gli **indizi metrici** invece danno un' indicazione quantitativa.

Tra gli indizi monoculari ve ne sono altri per esempio l' altezza sul piano dell' orizzonte (una cosa alta sull' orizzonte appare lontana), la prospettiva lineare, la sovrapposizione, il chiaro-scuro(da un' idea di profondità: i pittori sapevano che il cielo sullo sfondo dovevano farlo meno contrastato). *(cita esempi di questi indizi monoculari che sono mostrati alle diapositive 48-49, Savassi percezione)*

C' è poi la famosa stanza di Ames *(slide 55 savassi, ma con un esempio diverso),* non ci crederete, ma questi due ragazzini hanno la stessa altezza. Questo perché quando si guarda attraverso un piccolo buco, se il buco è molto piccolo potete vedere solo con la parte centrale dell' occhio. Quello che vedete manca di prospettiva, non ci sono più costanze percettive. E quindi si elimina la visione della profondità. E quindi nella stanza di Ames chi guarda non riesce a vedere la profondità. E' un effetto molto potente.

Questo dimostra che quando si eliminano gli indizi, come la prospettiva, si perde il senso della profondità, e questo può dare luogo a delle illusioni.

Parallasse del movimento

Un'altra cosa importante è la parallasse del movimento: quando voi guardate un oggetto che si muove per effetto del movimento dell' osservatore ad esempio quando siete in treno e guardate fuori, vedete il paesaggio che si muove in senso opposto e sempre più veloce tanto più è vicino. Fino a che c' è un punto di inversione. Quelle che stanno più vicine del punto vanno in una direzione e sempre più veloci con la vicinanza. Quelle che stanno più lontane vanno nella direzione opposta e sempre più veloci tanto sono più lontane. Quindi un animale che abbia gli occhi laterali come molti uccelli, i conigli o anche i pesci, sfruttano proprio questo sistema, cioè la parallasse dal movimento. Questo è un fenomeno puramente geometrico perché l' oggetto più vicino sottende un angolo più grande di quello più lontano. E l' angolo più grande cambia più velocemente con il movimento.

E' un esempio di disparità crociata: per questo la parte più lontana si muove in direzione opposta.

Anche la sfumatura da un senso di profondità.

Per quanto riguarda il chiaro-scuro, noi abbiamo la sensazione che la luce arrivi dall' alto, quindi noi interpretiamo come convessa la luce dall' alto, concava quando la luce arriva dal basso. SLIDE CON CONO-CAVITA' CHE SEMBRA CONCAVA O CONVESSA A SECONDA SE LA LUCE ARRIVA DALL' ALTO O DAL BASSO

Il prof. proietta alcuni filmati su Ames 's Window

Per testare la profondità nell' età infantile, gli psicologi usano l' abisso visivo. SLIDE CON BAMBINO E SCACCHIERA. Gli scacchi sono messi in modo da dare il senso della profondità, in realtà la profondità non c' è. Il bambino quando arriva sul limite, si ferma e diventa prudente. Questo vuol dire che il senso della profondità c' è anche da piccoli. Però questa non è una profondità di tipo stereopsico, perché c' è una prevalenza di indizi monoculari.

Le costanze percettive

Le costanze percettive sono un fenomeno per cui oggetti appaiono invarianti nonostante cambiamenti di vario tipo, che possono essere variazioni di posizione , di illuminazione, eccetera.

La più studiata è **la costanza di grandezza**, per cui ad esempio vedo un oggetto più piccolo mentre in realtà è grande uguale a prima. La costanza di grandezza è quella relazione per cui la relazione tra oggetto e ambiente rimane immutata nonostante la distanza. Questo non è un fenomeno retinico: nella retina tanto più un oggetto è lontano e tanto più piccolo è.

Poi c' è **la costanza di forma**, cioè se io prendo una bottiglia e la giro in tutti i modi, fisicamente cambia l' immagine retinica, mentre l' immagine mentale resta sempre quella della bottiglia.

La costanza di colore,un rosso a piena luce o un rosso con scarsa luce rimane sempre rosso.

La costanza di luminosità, se voi avete un edificio bianco nell' oscurità o nella semioscurità voi lo vedete sempre bianco.

L' ampiezza dell' immagine retinica è inversamente proporzionale alla distanza

Legge di Emmert (domanda molto frequente all' esame)

Questa legge dice che la grandezza percepita (diversa dalla grandezza fisica) di un immagine che sottende un determinato angolo visivo, è direttamente proporzionale alla sua distanza percepita.

Significa che se io vedo un elefante lontano, e un topino vicino, la distanza a cui vedo l' elefante potrebbe essere così grande che le immagini retiniche sono uguali. Perché io non ho dubbi che l' elefante sia più grosso del topino? Perché il cervello calcola che l' immagine dell' elefante è molto più lontana dell' immagine del topino. Quindi anche se nella retina le due immagini sono uguali, una viene giudicata più grande perché è molto più lontana. Quindi vedete che la grandezza percepita è direttamente proporzionale alla distanza percepita. Tanto più io percepisco un oggetto come distante, tanto più c' è un fattore di correzione che fa si che io lo riporti alla sua grandezza.

Questo fenomeno si vede molto bene con le immagini postume, se voi guardate una lampadina e vi rimane un immagine postuma, e voi la guardate su uno sfondo bianco, voi la vedete l' immagine di una certa grandezza, se vi allontanate la grandezza dell' immagine aumenta. Questo perché l' immagine retinica è quella, perché ha impressionato i recettori di quella determinata area della retina, quando vi allontanate il nostro sistema percettivo applica la legge di Emert, e quindi si vede l' immagine sempre più grande. E lo stesso se voi vi spostate di lato e così via. Quindi la grandezza percepita è funzione della grandezza dell' oggetto ma anche della sua distanza stimata.

Lo stesso vale per la distanza di Ames, io giudico, sbagliando, che il bambino e il cane siano alla stessa distanza, e quindi il bambino che tocca il soffitto mi appare molto più grande del cane, se faccio scambiare i due soggetti la proporzione cambia completamente. *(slide 55 Savassi percezione).*

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 15/5/2013 (1)

Fisiologia II- Psicologia- del 15 maggio 2013 (prima ora)

Sbobinatore: Mariachiara Mennucci

Revisore : Luca Faccioli

Professore: Carlo Alberto Marzi

Costanze percettive e le illusioni che ne conseguono [slide dalla lezione].

Legge di Emmert: la grandezza percepita di un oggetto è uguale alla distanza percepita dello stesso moltiplicata per la grandezza effettiva dell'immagine (come questa viene rifratta nella retina). Un esempio di questo è dato dall'illusione della Luna: questa consiste nel fatto che, quando la Luna è all'orizzonte si ha una sensazione molto chiara che sembri più grande rispetto a quando si trova in alto in un cielo privo di nuvole; e anche quando è dietro qualcosa che fa da riferimento o le è vicino, appare molto grande.

La spiegazione del fenomeno secondo Emmert è che per definizione quando la Luna è dietro l'orizzonte la si può definire lontana (l'orizzonte è secondo noi la cosa più lontana del campo visivo), quindi secondo la legge di Emmert l'immagine percepita viene moltiplicata per una distanza indicativamente grande dal nostro sistema percettivo. Se invece si trova in mezzo al cielo senza punti di riferimento, il nostro sistema percettivo non sapendo quantificarne la distanza la considera più vicina e quindi l'immagine percepita non viene moltiplicata per un fattore altrettanto alto.

Dello stesso fenomeno c'è anche una spiegazione astronomica: la Luna fa un percorso pressochè circolare attorno alla Terra, rimanendo sempre alla stessa distanza, però il nostro sistema percettivo ha una distorsione per cui essa appare come se facesse un ellisse modificandone la distanza in misura maggiore all'Azimut, momento in cui la differenza è più apparente. L'interpretazione prevalente è però la prima della distanza percettiva secondo Emmert. Tutto questo è valido anche per il Sole (e per qualsiasi altro oggetto che sia nelle stesse condizioni di creare la stessa illusione).

-

Altro punto importante è capire se la costanza percettiva degli oggetti sia un fenomeno innato o acquisito con l'esperienza. Uno dei metodi che si usano nella psicologia dello sviluppo per capire che cosa percepisce un bambino piccolo appena nato, è il preferection looking, ossia lo sguardo preferenziale. Nell'esperimento, la tecnica consiste nel mettere un bambino (in genere messo in braccio alla madre o al padre) davanti a uno schermo, dietro il quale c'è lo sperimentatore. Si presenta al bambino una figura e si misura per quanto tempo egli la osserva. Ad un certo gli si mette un'altra figura e si vede se tal figura nuova gli interessa di più o di meno e cosi via. Secondo questo principio (ossia, quanto più un bambino osserva una cosa, tanto più ne è interessato), se poi cambiando l'oggetto il bambino nota la differenza dal precedente, allora il suo sguardo passa su quest'altro; se non lo fa è o perché non ne vede la differenza (se gli stimoli sono simili) o perché la seconda immagine gli interessa ancora meno della prima.

Vedi slide: se gli si propone una faccia, il tempo di osservazione è maggiore rispetto a quando gli si propone qualcosa di poco interessante come un cerchio bianco, ma in ogni caso dopo diverse volte che gli viene mostrata la stessa cosa, si crea nel bambino una fenomeno di ABITUDINE che è un fattore di diminuzione di attenzione e del tempo di osservazione dello stesso oggetto. Queste sono tecniche importanti per studiare bambini poco dopo la nascita.

Si possono anche studiare i movimenti oculari con tecniche a raggi infrarossi che non disturbano il soggetto: un bambino di un mese vedendo la figura di una faccia ne guarda gli occhi e la bocca (è una parte del triangolo dato dai due occhi e dalla bocca) e poi smette di osservarla; un bambino di due mesi invece ha già la tipica triangolarità di un adulto: osserva i due occhi e la bocca facendo una scansione continua del suo perimetro. Osservando tali movimenti via via con il passare dei mesi si può cosi seguire lo sviluppo della percezione. Ad un mese il bambino fissa una parte del triangolo, a due mesi lo fissa tutto come un adulto.

Le costanze percettive più importanti sono grandezza, forma, luminosità e colore. Con tecniche simili alle precedenti si può studiare se la costanza di **grandezza** esiste già nel cervello del bambino oppure viene appresa con l'esperienza. Sono stati fatti degli studi sul ratto con le tecniche Skinneriane: il ratto ha davanti dei plexiglass trasparenti, quindi non può andare da nessuna parte, ed inizialmente gli vengono posizionati vicino due dischi uno più grande e uno più piccolo alla stessa distanza e con le tecniche Skinneriane si cambiano a caso le loro posizioni affinchè il ratto non vada sempre da una parte. Si sceglie uno dei due dischi come premio (se va in quello lì, il ratto trova cibo); prendiamo per esempio quello più piccolo e una porta chiusa in corrispondenza di quell'altro, in questo caso quello più grande. Il ratto va dove impara, ci metterà un centinaio di prove ma alla fine va al punto giusto (cioè riconosce che quello piccolo è quello con il cibo e ci va) . Quindi successivamente, si posiziona il disco più grande a una distanza maggiore, in modo tale che dal punto di vista retinico questi due dischi sottendano esattamente lo stesso angolo, cioè che sulla retina siano uguali. Se l'animale avesse una costanza percettiva, continuerebbe ad andare verso quello giusto perché se secondo la legge di Emmert riconoscerebbe che uno è piu vicino. Invece questi ratti (che sono stati tenuti al buio fino a un mese dalla nascita per evitare che ci sia stata esperienza visiva precedente) non si dirigono verso quello piccolo ma vanno a caso, dimostrando così di non avere costanza percettiva. L'animale che non ha avuto esperienza, non ha sviluppato la costanza percettiva.

Nel bambino si usano le tecniche di "abitudine" per verificare le stesse capacità: si prende in esame un gruppo di bambini e si fa vedere loro un cubo di una certa grandezza. Ciascuno di loro lo guarderà a lungo, poi si "stuferà" e comincerà a guardare altrove. Successivamente si divide il gruppo di bambini in due: a un gruppo gli si fa vedere lo stesso cubo ma posizionato più lontano, cioè la medesima figura che però produce un' immagine retinica diversa. All' altro gruppo si fa vedere un altro cubo molto diverso e molto più grande, ma messo a una distanza tale che fisicamente sottende la stessa area di retina. Se il bambino ha costanza percettiva e osserva il cubo uguale ma più distante, dovrebbe rimanerne annoiato e non esserne interessato perché è lo stesso di prima, se il bambino che osserva il cubo diverso ha costanza percettiva sarà da esso attirato nonostante questo produca fisicamente la stessa immagine retinica, perché questo è in effetti diverso. Effettivamente accade così, quindi sembra che nel bambino la costante percettiva ci sia già a pochi mesi dalla nascita.

Anche se quest'osservazione rafforzerebbe le teorie della Gestalt che sono in un certo senso innatiste, in realtà non se ne può essere certi perchè mentre nel ratto si è sicuri che esso venga privato di esperienza pregressa tenendolo al buio, nel bambino non possiamo assicurarcene (non lo si può infatti metterlo al buio per ovvie ragioni etiche) e un po' di esperienza è sempre possibile come ad esempio vedere la faccia della madre che si avvicina o si allontana. Sicuro è che la costante percettiva è presente molto presto, ma che sia presente dalla nascita non è certo. Ad ogni modo la costanza percettiva domina la nostra vita. Slide con immagine della gita: spostando le figurine di persone lontane, eliminando l'effetto della prospettiva, queste appaiono ridicolmente piccole.

Per quanto riguarda la costanza di **forma**, ossia quel fenomeno per cui si riconosce un oggetto come tale nonostante esso cambi la sua inclinazione o la posizione del corpo dell'osservatore o altro, e nonostante questo per il nostro sistema percettivo l'oggetto rimane lo stesso. Oppure, anche se l'oggetto cambia posizione nel cambio visivo retinico , noi percepiamo la stessa forma. In termini di sistema nervoso questo è un fenomeno complesso: ci devono essere campi recettivi che rispondono allo stesso oggetto anche se cambia il suo orientamento; questo dunque non può avvenire a livello della corteccia visiva primaria dove ci sono le cellule molto selettive per l'orientamento, ma

avviene in aeree successive dove deve arrivare informazione anche sulla posizione degli occhi e del corpo. Poi ci sono anche alcuni indizi pittorici che concorrono a dare costanza di forma.

La costanza di **luminosità** è quella per cui quando si vede un edificio tutto bianco e tutto chiaro e una parte di esso è all' ombra, non percepiamo che l'edificio sia un po' di color grigio (all'ombra) e un po' bianco (alla luce). Questo non è dato semplicemente dalla quantità numerica assoluta di fotoni che l'oggetto riflette in condizioni di illuminazione diverse: se si mette in piena luce solare un drappo nero, con una cellula fotoelettrica che misura quanti fotoni esso riflette, questa registra che alla luce il drappo nero ne riflette di più di un drappo bianco all'oscurità, ma nonostante questo un drappo bianco per noi rimane bianco e un drappo nero rimane nero alla luce o al buio.

L'argomento relativo alla costanza di **colore** è troppo vasto da affrontare del tutto, sebbene sia affascinate. I colori vengono percepiti come rapporti tra lunghezze d' onda (cioè non esiste un verde in assoluto, ma un verde in rapporto ad altre lunghezze d'onda). La costanza di colore c'è esclusivamente a livello corticale.

Ci sono inoltre i **fenomeni di movimento visivo**, in cui si possono avere due tipi di movimento: un movimento reale di un oggetto che si sposta mentre l'osservatore sta fermo, o viceversa si può avere un movimento dell'osservatore rispetto all'oggetto. Il sistema visivo per distinguere tra queste due situazioni fa uso della cosiddetta scarica corollaria (corollary discharge): quando il movimento è dovuto al movimento dell' osservatore (o degli occhi dell'osservatore), il sistema motorio manda due "copie" informative: una copia al sistema oculomotore/motorio (per far muovere gli occhi) e una al sistema visivo (per preparare e informare questo sistema percettivo al movimento dell'osservatore). L'informazione complessiva che ne risulta è che si sta vedendo un movimento perché è stato dato l'ordine di muovere gli occhi. Se non c'è questo messaggio in "doppia copia", il soggetto è fermo e si sta muovendo l'oggetto. Una parte importante di questa corollary discharge è affidata ai visivi frontali (FEF), dell' area 8 della corteccia: con lesioni in quelle zone ci possono essere problemi a distinguere il movimento dell'oggetto rispetto al movimento dell'osservatore.

Riguardo i fenomeni di movimento ci possono anche essere fenomeni illusori: ad esempio nel movimento indotto, con una cornice luminosa e un punto luminoso in un ambiente assolutamente buio, se si muove la cornice mantenendo fermo il punto, si ha la netta sensazione che sia il punto a muoversi in senso contrario, perché non ci sono punti di riferimento (essendo tutto al buio). Questo accade anche in altre circostanze: se c'è una nuvola che passa vicino alla luna o al sole, pare che siano questi ultimi a muoversi.

Altra illusione è data dal movimento apparente: il fenomeno-f (fi) è quello sfruttato dalle pubblicità quando le insegne luminose sembrano spostarsi. Questo effetto è dato da una serie di stimoli fermi che si accendono e spengono in un preciso ordine temporale e ci sembra che l'immagine data da questi punti stia "scorrendo".

Infine, il movimento spontaneo si verifica in condizioni dove le cose, ferme, sembrano iniziare a muoversi, perché il nostro sistema visivo aborre le scene troppo ferme e "vuole vedere" movimento

(ad esempio succede ai piloti che vanno sopra le nuvole, che hanno offuscamento, o sensazione che qualcosa si muova perché non è accettata una scena visiva ferma e senza discontinuità).

[NdRà Integrazione : Max Wertheimer compì dall'estate del 1910 le sue ricerche sulla percezione del movimento e nel 1912 descrisse i risultati del suo lavoro nell'articolo *Studi sperimentali sulla visione del movimento*, articolo considerato come la prima pubblicazione in cui compare l'impostazione teorica della Gestalt. Wertheimer vi descriveva la percezione del movimento fenomenico o fenomeno-f (fi). Si tratta di un movimento apparente o illusorio (già noto ai fisiologi e psicologi dell'Ottocento) dato non da un reale stimolo luminoso in movimento nello spazio, ma ad esempio da due stimoli (due linee) *a* e *b* che sono posti nei punti *A* e *B* nello spazio e si illuminano in modo alternato, ora l'uno ora l'altro, ad una certa frequenza temporale producendo appunto l'impressione di un unico stimolo luminoso che si muove dal punto *A* al punto *B*.

Qui si ha un classico esempio di fenomenologia sperimentale: si varia l'intervallo temporale (manipolazione sperimentale della variabile tempo) e si studiano gli effetti percettivi nell'osservatore. Nel fenomeno- f, sebbene gli stimoli *a* e *b* siano sempre gli stessi, variando l'intervallo temporale si hanno percezioni diverse, fino al punto che ciò che si percepisce non ha nessun riscontro nella realtà fisica. Contrariamente a quanto si può prevedere secondo la teoria elementista della percezione, si scopre che il percetto non è dato dalla somma dei singoli elementi sensoriali, ma è qualcosa di diverso e di più rispetto ad essi. Il movimento è un'organizzazione o configurazione percettiva, una *Gestalt*. FINE DELLA NdR]

[Chiuso l'argomento della percezione, si ritorna all'argomento dell'**attenzione** e a una serie di esperimenti molto importanti, NdR, le slide sono dalla lezione "attenzione"]

L'attenzione può essere automatica (non la si può interrompere, e il processo non richiede sforzo. Un esempio di questo: se un tizio entra urlando dalla porta, gli si presta automaticamente attenzione); inoltre, può essere anche volontaria. La distinzione è importante perché i sistemi neurali che le mediano sono diversi. C'è anche una distinzione tra movimenti espliciti dell'attenzione e movimenti impliciti (ossia in quelli impliciti, al contrario di quelli espliciti, non si può vedere dall'esterno ciò a cui il soggetto sta attento).

Il movimento implicito dell'attenzione precede sempre quello esplicito [di norma, prima si dirige solo mentalmente l'attenzione a un qualcosa di interesse con un movimento implicito dell'attenzione, per poi dirigerne anche lo sguardo con un movimento successivo e esplicito dell'attenzione, NdR].

I due meccanismi sono leggermente diversi. Uno scienziato, Posner, è famoso per aver ideato un esperimento interessante. Un soggetto viene posto di fronte allo schermo di un pc, gli viene detto di fissare un punto senza muovere gli occhi , il compito del soggetto è di premere un pulsante il più velocemente possibile e la velocità viene misurata in risposta a un puntino che può apparire da una parte o dall'altra dello schermo. Si misura per molte volte il tempo medio di reazione, ma prima che arrivi il target (bersaglio/puntino) gli viene dato un suggerimento ossia si illumina un quadrato in

maniera diffusa nel punto in cui arriverà il puntino. Viene detto al soggetto che quando il quadrato si illumina c'è una probabilità dell'80 per cento che il puntino arrivi in quella parte dello schermo, ma può accadere (nel circa 20% dei casi) che non succeda. Inoltre ci sono delle situazioni di controllo in cui compare il puntino senza il quadrato di avviso.

Il vantaggio di avvertire il soggetto, significa che c'è stato già un movimento implicito dell'attenzione e che quindi se quadrato e puntino si accendono nella stessa zona, questo porterà a un movimento più veloce. Quando c'è una situazione invalida (=il punto si accende dalla parte opposta rispetto al quadrato che dà l'indizio, NdR), il soggetto è più lento e quando, nella situazione di controllo, non c'è indicazione da quadrato luminoso, il soggetto si muove a una velocità intermedia tra le due precedenti.

[NdRà Integrazione: Paradigma del suggerimento (o indizio) spaziale : Spatial Cueing

Posner e i suoi collaboratori

Posner, Nissen, Ogden, 1978) hanno proposto un paradigma molto semplice ma allo stesso tempo molto elegante per indagare le dinamiche degli spostamenti impliciti dell'attenzione nello spazio. Sebbene esistano diverse versioni, la maggior parte degli esperimenti che utilizza il paradigma dello spatial cueing prevede tre elementi relativamente invarianti. Innanzitutto, è presente un punto di fissazione centrale sul quale i soggetti sono istruiti a mantenere il proprio sguardo per l'intera durata di ogni singola prova sperimentale. Inoltre, tipicamente, è presente uno stimolo target che i soggetti devono analizzare per fornire una risposta nel più breve tempo possibile. Infine, prima della presentazione del target, viene generalmente presentato il cue, uno stimolo che indica, con una certa probabilità, la posizione spaziale dove comparirà il target. Questo stimolo può essere elaborato dai soggetti per spostare la propria attenzione verso la posizione segnalata, in maniera tale che l'attenzione si troverà già allineata con il target al momento della sua comparsa. La sequenza di eventi tipica è illustrata nella fig. 3.*(nella figura su internet è illustrato il medesimo esperimento spiegato poco sopra dal professore.Non sono riuscita a copiaincollare l immagine cmq si comprende bene*) In questo esempio, ripreso da Posner et al. (1978), si può notare come, successivamente alla presentazione del punto di fissazione, viene mostrato il cue che è rappresentato da una freccia posta sopra al punto di fissazione. La freccia è orientata casualmente a sinistra oppure a destra e, dopo un certo intervallo temporale (soa), è seguita dal target che compare a sinistra o a destra del punto di fissazione in posizione congruente oppure incongruente rispetto a quanto indicato dal cue. Negli esperimenti riportati da Posner et al. (1978), i soggetti erano istruiti a eseguire diverse tipologie di compiti, come decidere in quale posizione era comparso il target premendo uno tra due possibili tasti di risposta o, più semplicemente, premere un unico tasto non appena questo veniva rilevato (detezione semplice). La probabilità che il target comparisse nella posizione segnalata dalla freccia era circa l'80% delle prove totali.In questo paradigma sperimentale, nelle prove valide il target compare nella posizione segnalata dal cue. Nelle prove invalide, il target è presentato in posizione opposta.Per convenzione, vennero chiamate prove valide o spazialmente congruenti le prove nelle quali il target appariva nella stessa posizione indicata dal cue, prove invalide o spazialmente incongruenti quelle nelle quali il target appariva in posizione opposta a quella indicata dal cue, e prove neutre le prove nelle quali la posizione di comparsa del target era segnalata da un cueche non forniva indicazioni spaziali specifiche (per esempio una freccia che indicava contemporaneamente sia la posizione a destra che quella a sinistra della fissazione). Posner (1980) pose l'accento su due possibili modalità di orientamento dell'attenzione nello spazio. La prima, definita esplicita, è direttamente osservabile nei soggetti e consiste nel movimento delle parti del corpo come il busto, la testa e gli occhi verso una porzione di spazio o un

oggetto. Tale modalità è quella che usiamo nella quasi totalità delle situazioni della vita quotidiana e ha la funzione di allineare la zona dove maggiore è la concentrazione di recettori retinici (la fovea) con l'oggetto o l'area di interesse. La seconda modalità di orientamento, definita implicita, si riferisce alla capacità di allineare un meccanismo interno con alcuni input sensoriali, in assenza di una qualsiasi modificazione comportamentale visibile. Il movimento "invisibile" dell'attenzione, descrivibile metaforicamente come un fascio luminoso, può essere inferito misurando l'efficienza dell'elaborazione dello stimolo target nelle prove spazialmente congruenti e incongruenti, basandoci sull'assunto che l'elaborazione sarà migliore per stimoli presentati in prossimità della posizione cui si sta presentando attenzione. Posner et al. (1978) osservarono che la prestazione dei soggetti (misurata attraverso la registrazione dei tr per le risposte corrette allo stimolo target) era significativamente migliore (più rapida) nelle prove valide rispetto alle prove neutre. Inoltre, i tr erano significativamente più bassi (e la prestazione era dunque migliore) nelle prove neutre rispetto alle prove invalide. Applicando una logica sottrattiva, e considerando le prove neutre come una situazione di controllo nella quale l'attenzione è plausibilmente distribuita fra entrambe le possibili posizioni di comparsa del target oppure è collocata a caso in una delle due, si possono stimare i benefici e i costi attentivi dovuti rispettivamente all'aver preventivamente orientato l'attenzione sulla posizione del target oppure sulla posizione opposta. I benefici si calcolano sottraendo i tr delle prove valide ai tr delle prove neutre. Analogamente, sottraendo i tr delle prove invalide ai tr delle prove neutre, otterremo una misura dei costi attentivi dovuti al fatto che l'attenzione, nelle prove invalide, occupa una posizione opposta a quella di comparsa del target. Per la sua corretta detezione sarà necessario riorientare il focus attentivo verso la posizione corretta, il che giustifica il maggior tempo impiegato per eseguire il compito. Negli studi recenti, l'analisi costi-benefici non viene generalmente più applicata in quanto è stato osservato che le prove neutre sono raramente davvero "neutre" e pertanto possono non rappresentare una reale situazione di con prove valide e prove invalideGeneralmente, gli studi recenti che impiegano il paradigma dello spatial cueing si limitano a un confronto della prestazione nelle prove valide e invalide. FINE DELLA NdR]

Il modello, molto semplice, è **il modello del faro di luce**, come un faro in una stanza buia: spostando la luce (sarebbe l'attenzione) e il quadrato, il faro è l'oggetto della percezione *(nrd: parallelismo poco chiaro)* Se io so che lo stimolo mi verrà da questa parte io porto il faro dell' attenzione nella parte giusta senza muovere gli occhi, quindi quando arriva lo stimolo io sono più rapido; se vengo ingannato, questo faro deve essere portato da un'altra parte e ci mette un certo tempo aggiuntivo; è la differenza tra il tempo di reazione tra la situazione valida e quella invalida (in totale poche decine di millisecondi, ma è statisticamente significativo). Nella situazione neutra senza indicazioni, il soggetto rimane fisso con l'attenzione sulla fissazione.

Si può misurare quanto ci mette questo faro dell' attenzione a spostarsi perché si può "titolare" la distanza di tempo tra la presentazione dell' indizio e la presentazione del puntino: se il puntino arriva dopo due o tre ms non c'è nessun effetto perché l'attenzione non ce l'ha fatta a portarsi lì in questo breve tempo; con differenti intervalli tra l'indizio e lo stimolo, si arriva a concludere che per quel particolare soggetto l'attenzione ci impiega circa 20 millesimi di secondo. (slide).

L'effetto **dell'indizio di ritorno** è che se presento l'indizio e poi ci metto tanto a presentare lo stimolo a cui rispondere si ha un effetto paradossale: se lo stimolo è oltre 200 ms dopo l'indizio, si è più veloci nelle situazioni invalide rispetto a quelle valide. Questa è l'inibizione di ritorno, spiegata come la necessità del nostro sistema percettivo di esplorare nuove collocazioni dello spazio. In pratica, se si ha un indizio, che il soggetto rileva, e poi lì non succede nulla, il sistema percettivo tende a spostare l'attenzione da un'altra parte (se non succede niente lì è probabile che succeda qualcosa da altre parti). E aumenta di velocità di risposta per le condizioni invalide. Questo evita il

pericolo che nelle condizioni naturali un soggetto fissi l'attenzione su un oggetto la e mantenga lì quando non è necessario/utile.

Questa appena spiegata è l'attenzione implicita, ma di tipo automatico (**esogena**); il concetto di Posner è che quando succede qualcosa di rilevante che venga notato in maniera automatica, questi sistemi sono automatici. Il fenomeno è evidente e il sistema percettivo tende a spostare l'attenzione lì. Per studiare l'**attenzione endogena** (in quello esogena c'è un qualcosa di molto evidente), al posto di un punto di fissazione compare una freccia o un altro simbolo che dia l'indicazione cognitiva che sollecita l'attenzione del soggetto indicandogli che da quella parte c'è per esempio l'80% di probabilità che il puntino si accenda. Gli intervalli utili perché ci sia validità sono più lunghi rispetto alla situazione precedente perché bisogna dare tempo all' individuo di decodificare l'indizio (il simbolo, come la freccia, va interpretato, al contrario di un'illuminazione diffusa). Bisogna andare dai 150 ai 200 ms tra la presentazione dell' indizio e la presentazione dello stimolo. In questo caso non c'è inibizione di ritorno perché i fenomeni sono più lenti. Quindi ci sono due forme del Paradigma di Posner: uno per l'attenzione automatica o esogena e una per l attenzione volontaria o endogena.

Le fasi di questi sistemi sono 3. È un circolo.

Si comincia dal **disancoraggio**: quando l'attenzione è stata attirata (o a dx o sx o in alto) da uno stimolo, per essere pronti a uno stimolo successivo bisogna disancorarlo, cioè spostare l'attenzione dalla sede di stimolazione al punto centrale di fissazione. La fase del disancoraggio è una funzione del lobo parietale perché si è visto che se c'è danneggiato vi è una estrema lentezza in questa fase. Poi c'è il **movimento** dell'attenzione (sede cerebrale è nel collicolo superiore): quando si deve passare dalla sede di stimolazione al centro o dal centro a un'altra sede di stimolazione. Infine c'è l' **ancoraggio** (funzione data dal pulvinar, struttura di tipo talamico) dell' attenzione che permette di mantenere l'attenzione implicita sulla sorgente di stimolazione.

1) I più studiati sono pazienti con lesioni del lobo parietale destro (fase di disancoraggio) : hanno difficoltà a prestare attenzione controlateralmente cioè nel campo visivo di sinistra. Il problema è solo attenzionale, non visivo (ci vedono bene). Nella condizione posneriana di condizione automatica (sotto certi aspetti varrebbe anche per l' altra, ma è più chiara per quella automatica) questi pazienti non hanno problemi con le valide (slide con i tempi di reazione), sia che lo stimolo gli arrivi controlateralmente (siccome il lobo destro significa campo visivo sinistro); non hanno problemi neanche con situazioni invalide in cui lo stimolo è in zona ipsilaterale alla lesione (cioè dalla parte destra). Ma se lo stimolo invalido gli viene a sinistra cioè controlesionalmente il tempo di reazione è molto più lungo e alcune volte lo stimolo viene perso. Nelle valide il problema attenzionale viene bypassato perché si da l' istruzione e il soggetto è preparato; nella situazione invalida siccome il soggetto non ha problemi a cogliere lo stimolo ipsilateralmente (ma ha problemi a spostare l'attenzione controlaterlamente), è in condizione buona perchè alla fine lo stimolo gli viene da una parte in cui puo' prestare attenzione; se invece lo stimolo gli viene controlesionalmente e in più lo si avvisa che arrivi ipsilesionalmente dove egli tende a prestare attenzione, e se poi lo stimolo va controlesionalmente, questi pazienti sbagliano (la loro attenzione è tutta prestata "ipsilesionalmente"). Questo dimostra che la lesione in questa area del cervello impedisce la normale focalizzazione dell'attenzione verso il lato controlaterale alla lesione.

2)Per quanto riguarda il <u>movimento automatico</u>, pazienti con lesioni collicolari (struttura mesencefalica) anche se in condizioni naturali, al di là del paradigma di Posner, non son molto frequenti, ma hanno problemi con l'orientamento a stimoli periferici, tendono a rimanere fissi con lo sguardo e non rispondono molto a stimoli che arrivano dalla periferia.

3)Il pulvinar è una struttura talamica importante per l'<u>ancoraggio</u> . Al soggetto viene detto che lo stimolo arriverà da una parte e deve quindi mantenere l attenzione (anche esplicita) lì. Qui comincia un **gating delle informazioni sensoriali** (gating= uno dei modi con cui funziona l'attenzione è di aumentare il rapporto tra segnale e rumore nella informazione sensoriale). Se c'è uno stimolo luminoso su uno sfondo, l'attenzione tende ad aumentare in modo che ha maggior risalto lo stimolo più interessante rispetto a quello meno interessante (e questa cosa più cominciare già a livello del nucleo) o addirittura di filtrare via o ridurre l'informazione non interessante (con fenomeni che iniziano nel sistema limbico).

L'attenzione è un fenomeno elastico, non è rigida; per esempio può essere <u>basata sullo spazio</u> (sto attento a tutto quello che succede in quella zona dello spazio) o si può prestare attenzione <u>a un particolare oggetto</u>, indipendentemente da dove sia nello spazio.

Ci sono i correlati neurofisiologici sia a livello dei <u>potenziali evocati o evento correlati</u> : la p1 ,n1 la p2 (p1 inizia dopo 100 ms dopo la presentazione dello stimolo quindi molto presto, aumenta l'ampiezza dell' onda quando un soggetto sta attento allo stimolo mentre lo stesso stimolo ha una risposta minore quando non ci sta attento. Lo stesso accade nella risonanza magnetica funzionale se un soggetto sta attento a dx o a sx, cambiano le zone che son attivate). Si possono fare le mappe di potenziali evocati.

Si può avere un tipo di <u>attenzione selettiva agli attributi</u>, ad esempio al colore e non alla forma o viceversa, al movimento e non agli stimoli statici . Queste attenzioni selettive aumentano l attivazioni delle zone corticali specializzate per quell'attributo. Coloreà v4 ; Aree infratemporali à forma. Etc ... Nell'attenzione al <u>volto</u> di una persona si attivano le aeree importanti per riconoscere le facce.

Una questione importante è se esiste un <u>centro attenzionale</u> unico (del colore, movimento etc etc) o no. In realtà il centro attenzionale non è unico: se così fosse prima o poi si dovrebbe trovare un paziente con tutte le funzioni intatte, ma con un puro difetto attenzionale (e di ogni aspetto dell'attenzione), ma questo non succede. Ci sono deficit puramente attenzionali in effetti, ma sono di vari tipi specifici (l'attenzione spaziale, o endogena o esogena).

Con centro attenzionale si intende un centro che agisce su altri centri, cioè va a modificare la risposta di altre aree come quelle visive o altre. Un centro attenzionale di per sè non ha un'azione diretta sul comportamento: quindi quando vado a studiare i centri attenzionali devo trovare un centro che si attiva in condizioni attenzionali e un centro che in conseguenza di tale azione viene attivato e poi devo trovare di tale comportamento un'azione positiva.

Posner aveva ipotizzato tre sistemi , due della corteccia e uno sottocorticale.

Corticali : un sistema anteriore (frontale e prefrontale) e uno posteriore (livello parietale posteriore). Quello sottocorticale è basato su talamo e corteggia cingolata (non è proprio sotto corticale, ma in contatto funzionale) e soprattutto il sistema reticolare per l'arousal, che è l'attenzione generalizzata.

Il sistema anteriore, frontale, in parte corteccia del singolo , è importante per la selezione di items sulla base di rappresentazione interne; ad esempio quando si cerca in una folla un volto conosciuto, il sistema anteriore di ricerca si basa sull'attenzione endogena basata su una rappresentazione interna del volto della persona.

C'è poi un sistema posteriore che seleziona gli oggetti sulla base di attributi prevalentemente sensoriali come ad esempio quando si cerca una cosa gialla a dx e una rossa a sx.

Infine c'è il sistema per gli arousal (sostanza reticolare del ponte e del bulbo che proietta diffusamente alla corteccia, è coinvolta nella vigilanza, quando è lesa c'è il coma, ed è importante anche nel ciclo sonno-veglia) .

La corteccia cingolata è prevalentemente del sistema anteriore ma viene attivata per una moltitudine di compiti quindi risente della difficoltà di una mansione e ha relazioni anche con l'arousal, se bisogna fare una compito complicato, soprattutto nel multi-task si attiva questa corteccia; viene però attivata anche quando devo attivare delle risposte e inibirne altre.

Queste sono le ipotesi di Posner, in parte sono ancora buone, ma adesso ci sono ulteriori sviluppi.

Ad esempio le caratteristiche visive sono monitorate dalla corteccia parietale posteriore (orientamento visivo) che è in contatto con il frontale per la memoria di lavoro (che serve per tenere a mente le cose).

Il significato delle parole attiva invece questa parte della corteccia anteriore e la corteccia cingolata. Il sistema anteriore aumenta di rilevanza nei compiti semantici (ad esempio se si devono trovare tutte le parole che hanno un significato alimentare, oppure dire tutte le parole che cominciano con una certa cosa).

Vi sono poi alcuni esempi di fenomeni attenzionali ciechi (**blindness**) in cui si vede l'importanza dell'attenzione in varie situazioni. Gli effetti attenzionali sono interessanti perché fanno vedere come in certi casi non si possa fare a meno di prestare attenzione a qualcosa.

Effetto Stroop: è talmente forte e automatico che quando c'è qualcosa di scritto non posso non rivolgere li la mia attenzione e non posso fare a meno di leggere quel che c'è scritto (slide): se c'è scritto "rosso" sarò più veloce a rispondere quando il colore della parola corrisponde al significato: è un esempio di attenzione automaticamente attratta.

Effetto Simon: situazione in cui devo premere un pulsante a sx (ce ne ho due) se compare un quadrato ovunque compaia sullo schermo, se compare un cerchio invece io devo premere il pulsante di dx. S'è visto che i tempi sono più rapidi se la posizione dello stimolo e della risposta coincidono. In pratica se il quadrato è sulla sx (e il pulsante da premere è sulla sinistra) si è più veloci a

rispondere. Non si riesce a prescindere l’attenzione spaziale (= tendo a portare la mia attenzione verso la zona dove devo premere).

Effetto Neivor: si hanno delle lettere costruite con letterine più piccole. In certi casi corrispondono, ad esempio h grande fatta con h piccole o in alcuni casi no, ad esempio h grande fatta di s piccole. Si nota che a seconda dell’ istruzione i soggetti hanno tempi di reazione diversi. Se viene chiesto di rispondere in base alle lettere grandi, succede che i tempi di reazione tra gli stimoli congruenti e quelli incongruenti (vedi slide) sono molto più lenti nella situazione locale incongruente rispetto agli altri, se invece devo giudicare sulla base globale, la differenza tra congruenti e incongruenti non è rilevante. Se devono schiacciare quando vedono una o, che la o sia fatta da o (congruente) o da h(incongruente) non c’è differenza cioè l’attenzione globale domina, se invece devo rispondere sulla base della locale, fa molta differenza quale è la configurazione globale. Questo dimostra come l’ attenzione vari a seconda delle condizioni. Il rallentamento delle risposte a livello locale quando gli stimoli sono incongruenti dimostra che il sistema cognitivo elabora più velocemente ineluttabilmente informazioni di tipo strutturale anche se irrilevante.

Fenomeno del **change blindness**: in un filmato con gente che si allena a basket, si chiede di contare quante volte si passano la palla i giocatori con la maglia nera e non quelli con la maglia bianca. A un certo punto compare una ragazza, che usualmente dai soggetti non viene vista. Se l’attenzione è distratta da qualcosa, c’è una cosiddetta cecità al cambiamento dell’attenzione.

[Il professore continua con una carrellate di esempio di blindness dell’attenzione con diverse slides, NdR.] Se questo cambiamento non avviene rapidamente non c’è blindness. Quando ci sono cambiamenti rapidi l’attenzione non ce la fa a prendere in considerazione tutta la figura (a meno che non si stia attenti proprio a quel punto mentre cambia), invece se il cambiamento arriva lentamente è più facile notarlo. Altro esempio: ci sono due immagini scambiate rapidamente , ogni 500 ms , intervallate da un certo tempo di 200ms black senza immagini, cioè si interpone tra le due immagini un’immagine vuota. Il ciclo è ripetuto per almeno un minuto , quindi c’è un effetto di sfarfallio e il soggetto deve cercare di vedere cosa sta cambiando, per brevi intervalli questo tipo di attenzione è messa in tilt.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 15/5/2013 (2)

LEZIONE DI FISIOLOGIA 2 DEL 15/5/2013 (II ora)

Prof. Marzi

Sbobinatore: Michele Tosi

Revisore: Alessio Mantovani

EFFETTI DI UNA LESIONE AL SISTEMA ATTENZIONALE

Neglect [slide 1-2]

Uno dei possibili effetti di una lesione al sistema attenzionale è la Negligenza Spaziale Unilaterale (NSU) detta anche eminegligenza o *neglect* (o emineglect).

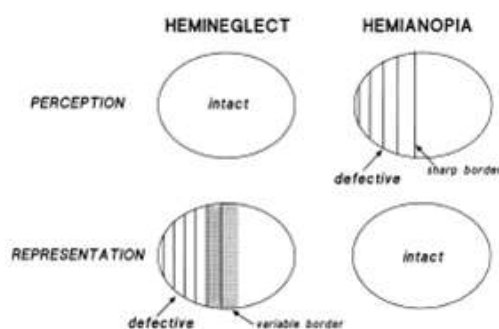
Questi pazienti hanno spessissimo una lesione all'emisfero destro. Raramente ci sono lesioni a carico dell'emisfero sinistro.

[slide 3]

Da un punto di vista eziologico i più frequenti sono gli infarti cerebrali a carico del territorio dell'arteria cerebrale media, che è una delle arterie più importanti in quanto ha un territorio vastissimo. Insulti vascolari (cioè ictus, emorragie, etc.) a carico di quest'arteria, o dell'arteria cerebrale anteriore o della posteriore, causano danni al lobo parietale, al lobo temporale e in parte anche al lobo occipitale.

Questi pazienti generalmente non hanno difetti di visione, ma ce li possono anche avere visto che danni a queste zone possono dare difetto visivo. Ad ogni modo, la causa non è il deficit visivo, la causa è attenzionale.

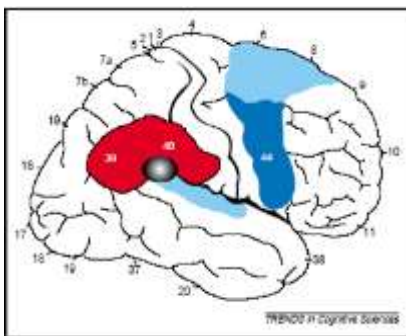
[slide 4]

Per capire cosa si intende dicendo che la causa è attenzionale si può fare un confronto fra pazienti con *emineglect* e pazienti con emianopsia (cioè lesione alla corteccia visiva o delle vie visive post-chiasmatiche; quindi lesione a destra dà emianopsia dello spazio di sinistra).

La differenza è fondamentale. La percezione del *neglect* è intatta se non c'è difetto visivo concomitante, mentre i pazienti con emianopsia destra non vedono la parte sinistra. Però la rappresentazione mentale nei pazienti con emianopsia è intatta, cioè sanno benissimo che c'è qualcosa che non vedono e possono spostare lo sguardo per andare a vedere. Al contrario nei pazienti con *neglect* la rappresentazione mentale controlaterale alla lesione è deficitaria, cioè il paziente ignora lo spazio a sinistra, non si volta neanche perché per lui non c'è quella parte di spazio.

Naturalmente questi sono pazienti “normali” da un punto di vista mentale, cioè si rendono conto del loro difetto ma, a differenza dell’emianopsia, messi di fronte ad una situazione hanno una percezione intatta e una rappresentazione mentale deficitaria.

Uno dei classici sintomi di *neglect* nella vita di tutti i giorni di questi pazienti è che ignorano anche da un punto di vista motorio lo spazio sinistro e quindi spesso alcuni di loro non mangiano la parte a sinistra nel piatto o si lavano la faccia solo a metà e così via per una serie di attività. Si tratta quindi di un difetto globale dell’attenzione controlaterale alla lesione.

Sede della lesione

[slide 6]

La sede della lesione è prevalentemente nell’emisfero destro, nelle aree 39 e 40 di Broadmann in un po’ tutti i pazienti esaminati. Ma ci sono anche aree un po’ lontane nel lobo frontale: area 44 soprattutto; qualcosa anche nel solco temporale. Però prevalentemente c’è questo *carrefour*, cioè l’incrocio fra il lobo parietale posteriore, il temporale superiore e in parte l’occipitale anteriore. [*NdR: dice che ci sono anche altre aree, ma la sintomatologia è diversa*]

[slide 8]

L’interpretazione più moderna che si dà del sistema attenzionale è un po’ diversa da quella proposta da Posner.

Ci sono 2 sistemi:

- uno importante per l’attenzione esogena, che comprende TPJ (*temporoparietal junction*) e VFC (*ventral frontal cortex*)

- uno importante per l’attenzione endogena, di tipo top-down [nella slide sono indicati IPS-SPL (*intraparietal sulcus–superior parietal lobule*) e FEF (*frontal eye fields*)]

Si vede che la lesione che causa il *neglect* colpisce prevalentemente il sistema coinvolto nell’attenzione automatica.

[*NdR: la slide riprende un’immagine presa da un articolo di Corbetta et al. che è reperibile all’indirizzo http://dx.doi.org/10.1038/nn1574 e consultabile tramite rete di ateneo; il prof. comunque dice che è un po’ complicata e nelle prossime lezioni ne proporrà una migliore*]

[slide 9]

Nella slide vengono messe a confronto delle immagini fMRI di giovani adulti sani con soggetti affetti da *neglect* acuto e cronico. Nel *neglect* acuto le aree coinvolte mostrano un chiaro deficit, che poi piano piano viene recuperato nel *neglect* cronico. Questo avviene soprattutto nell'emisfero destro, ma può esserci danno anche nell'emisfero sinistro.

[slide 10]

Ci può essere anche un *neglect* da <u>lesioni sottocorticali</u>, soprattutto a livello talamico e dei gangli della base.

Sintomi e segni [slide 12]

Il problema è che, mentre l'ictus nell'emisfero sinistro provoca qualcosa di molto grave e chiunque è in grado di accorgersi immediatamente dei sintomi (ad esempio il non parlare più o dire cose strane), nel *neglect*, se non c'è paresi (che comunque può esserci se la lesione è grande e coinvolge la capsula interna), è più difficile.

Ci sono comunque dei segnali non clamorosi, ad esempio infilarsi la giacca solo a metà o radersi/truccarsi solo la metà destra della faccia.

Si possono raggruppare questi sintomi in almeno 4 tipi [slide 13]:

1) cura della persona (grooming)

   1. difficoltà a radersi/lavarsi una parte rispetto all'altra
   2. difficoltà nel vestirsi/svestirsi (es. della giacca)
   3. difficoltà a truccarsi una parte della faccia rispetto all'altra
   4. difficoltà nell'igiene personale

2) abilità percettivo-motorie [NdR: approfondite più avanti]

3) stima del tempo

   1. difficoltà a leggere le lancette dell'orologio
   2. difficoltà nella stima del tempo

4) attività della vita quotidiana

   1. collisione con altre persone che stanno alla sinistra
   2. perdita di orientamento all'interno di una struttura perché ignorano le svolte a sinistra
   3. difficoltà di trasferimento dalla carrozzina (se hanno anche paresi)
   4. difficoltà nel preparare i pasti
   5. ignorano il cibo nella parte sinistra del piatto

6. ignorano gli elementi a sinistra in un menu
7. difficoltà nell’utilizzo del telefono, nello shopping, nel guardare la TV e nei giochi da tavolo come gli scacchi
8. esagerata tendenza a stare attenti alla destra (iperattenzione alla destra)

Test neuropsicologici [slide 14-26]

- Cancellazione
    - Test di cancellazione di linee di Albert

Al paziente viene sottoposto un foglio A4 con delle linee e viene detto di barrare tutte le linee. Si vede che i pazienti affetti da *neglect* iniziano a barrare le linee nella parte destra e poi interrompono e restituiscono il foglio. Se gli si fa notare che hanno lasciato le linee a sinistra se ne accorgono, possono cancellare ancora qualche linea ma poi restituiscono di nuovo il foglio convinti di aver completato il compito.

- Versione alternativa del test di cancellazione di linee

Se si chiede al paziente di cancellare le linee disegnate su una lavagna si osserva che la prestazione è migliore, cioè cancellano più linee. Evidentemente rimuovono qualcosa che attirava la loro attenzione. Infatti questi pazienti hanno iperattenzione alla destra, quindi se gli stimoli sulla destra vengono cancellati l’effetto è minore.

Domanda: Ma quindi questi pazienti si possono rieducare se gli si fa prendere coscienza del deficit?

Risposta: Sì, ma non in tutte le condizioni perché dovrebbe esserci un continuo monitoring della situazione, uno dovrebbe stare sempre attento, cosa che non succede perché questi sono pazienti in cui è talmente prepotente l’attenzione verso destra e tale la carenza di attenzione verso sinistra [*che è impossibile NdR*]. Se si fa leva sull’attenzione endogena ci può essere un miglioramento ma non diventano normali. Nel tempo comunque anche questi deficit tendono un pochino a migliorare.

- Test di cancellazione di campanelle
- Test di cancellazione di stelle
- Bisezione di linee

Si dà al soggetto un foglio con una linea e gli si dice di tracciare un segno al centro. Si vede che nei soggetti sani viene centrata correttamente (con piccoli errori possibili). Nei soggetti con *neglect* invece il segno viene tracciato molto più a destra, come se ignorassero una parte dello spazio.

- Copia di disegni o riproduzione a memoria di figure

Se al soggetto viene chiesto di riprodurre il quadrante di un orologio si osserva che il soggetto disegna tutte le ore e le lancette spostate a destra.

Anche se viene fornita un’immagine da cui copiare il soggetto tralascia una parte (esempi di orologio, casa e fiore).

Perfino nel disegno spontaneo il soggetto trascura la parte destra di ciò che rappresenta.

Viene fatto l'esempio di un pittore professionista che in seguito ad ictus era affetto da *neglect*: inizialmente aveva perso completamente la capacità di fare un proprio autoritratto, ma col passare del tempo recupera la capacità di fare un autoritratto aderente alla realtà.

- Lettura

Non ci sono problemi a livello verbale, ma questi pazienti tendono a scrivere tutto un po' sulla destra. [slide 26]

Inoltre possono avere dei problemi nella lettura di frasi lunghe perdendo le parti di sinistra o cambiando il significato di alcune parole (p.es. cane->pane; brutto->frutto; il cane è molto brutto->al pane è tolto frutto) [*oppure perdono la parte sinistra come: _____molto brutto NdR*]. [slide 35]

Test sensitivity [slide 27]

Se si misura la sensibilità dei vari test diagnostici del *neglect* si vede che:

- il test di cancellazione di stelline ha un'affidabilità prossima al 100%
- il test di cancellazione di lettere è sensibile all'80%;
- il test di copia di figure è sensibile al 73%;
- il test di cancellazione di linee è sensibile al 57%;
- il test di bisezione di linee è sensibile al 53%;
- il test di riproduzione di figure a memoria è sensibile al 37%.

Object-centered *neglect* [slide 28]

Ci sono dei pazienti che ignorano la parte sinistra di un oggetto dovunque sia. Cioè anche se si sposta un oggetto nello spazio, viene ignorata la parte sinistra di quell'oggetto.

Questo tipo di *neglect* è messo in contrasto con il *neglect* ego-centrico. [slide 29]

[*NdR: il prof. fa una digressione sul caso di neglect di Federico Fellini, citando alcune immagini prese dall'articolo pubblicato dalla dott.ssa Anna Cantagallo che seguì il suo caso; l'articolo si trova qui* http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70746-9 *ed è consultabile tramite rete di ateneo*]

***Neglect* spaziale** [slide 36]

Un altro test è stato di registrare i movimenti oculari con tecniche diverse. Se si mettono i pazienti in una semicupola e gli si dice di cercare una lettera fra le tante, si osserva che un soggetto normale

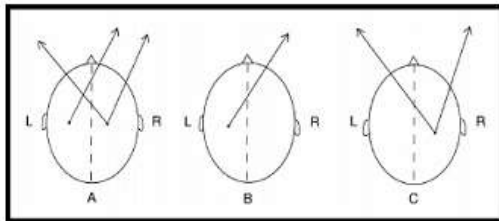
cerca da tutte le parti, quindi i movimenti degli occhi vanno dappertutto; invece un paziente con *neglect* tende a guardare più sulla destra. Questo vale sia quando si muove la testa insieme agli occhi (*gaze*), sia quando si muovono solo gli occhi o solo la testa.

Anche la postura di questi pazienti, se hanno anche una paralisi, è spostata verso destra. [slide 38]

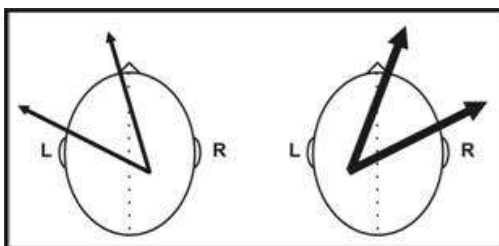
Ovviamente in questi pazienti, che hanno iperattenzione a destra e postura rivolta a destra, è ancora più difficile osservare a sinistra se l'indizio del paradigma di Posner è a destra e poi devono andare dall'altra parte. [slide 39, già mostrata nella lezione precedente]

Interpretazione attenzionale [slide 40-41]

In realtà l'ipotesi più moderna è quella di Corbetta, ma anche questa è molto importante:

1) Ipotesi di Heilman

Normalmente noi abbiamo un centro attenzionale a destra e un centro attenzionale a sinistra. La differenza è che il centro di destra permette di volgere l'attenzione sia controlateralmente che ipsilateralemente, mentre quello di sinistra permette di volgere l'attenzione solo controlateralmente. Allora se io ho una lesione all'emisfero destro e quindi il centro attenzionale destro non c'è più, rimane solo quello di sinistra e quindi il soggetto può prestare attenzione solo a destra. Se invece è leso l'emisfero di sinistra (caso più raro), rimane il centro attenzionale destro che può volgere l'attenzione sia controlateralmente che ipsilateralmente.

Questo implica che fra i 2 emispazi visivi ci sia un <u>gradiente netto</u>.

2) Ipotesi di Kinsbourne

In realtà si è visto che non c'è un gradiente netto ma un <u>gradiente continuo</u>. Tutti e due gli emisferi hanno la capacità di rivolgere l'attenzione controlatermente, ma in una maniera vettoriale, dal centro verso la periferia. I due vettori non sono identici, ma quello dell'emisfero sinistro è un po' più potente di quello destro. Quest'ipotesi si basa sul fatto che anche soggetti normali tendono ad

avere il vettore [*complessivo NdR*] sbilanciato verso destra (p.es. se uno si perde nel deserto tende dopo un po' ad andare verso destra; e nei test di bisezione di linea i piccoli errori sono rivolti a destra; anche i comportamenti sociali come il parlare o l'ascoltare sono leggermente spostati a destra). Quindi se c'è una lesione a destra questo sbilanciamento diventa drammatico.

Interpretazione rappresentazionale [slide 43-46]

Negli anni '70 i due neuropsicologi italiani Bisiach e Luzzatti fecero un'osservazione molto interessante: in ambito di studio medico, quindi non nell'ambiente, chiedevano ad un paziente con *neglect* (abitante a Milano) di immaginare di uscire dalla porta principale del Duomo e chiudendo gli occhi descrivere quello che vedeva. Questi pazienti descrivevano perfettamente quello che era sulla destra ma quando si arrivava a descrivere la sinistra [*non sapevano descriverla NdR*]. Per verificare che non fosse un problema di memoria riproponevano l'esperimento dicendo di immaginare di guardare dalla parte opposta, cioè di mettersi dall'altro lato della piazza e di guardare il Duomo. I pazienti riuscivano a descrivere quello che non avevano descritto prima mentre viceversa le cose visualizzate prima non le visualizzavano più. Quindi è un *neglect* che va sull'immagine mentale, non sulla figura, e per questo viene chiamato *neglect* rappresentazionale. Cioè non è un *neglect* solo su quello che appare ai sensi ma anche sulla rappresentazione mentale.

Questi esperimenti possono essere ripetuti ad esempio fornendo al soggetto una mappa bianca (p.es. dell'Italia o della Francia) e chiedendo di rappresentare i punti corrispondenti alle città. Si vede che questi pazienti rappresentano tutto spostato a destra ignorano la parte sinistra della mappa.

Teoria dell'anisometria spaziale [slide 47]

Questi studiosi hanno aggiunto ancora qualcosa all'interpretazione rappresentazionale del *neglect*.

Andando verso sinistra la rappresentazione dello spazio diventa sempre più rilassata (cioè lo spazio diventa sempre meno denso), mentre verso destra diventa sempre più contratta (cioè lo spazio diventa sempre più denso). Ciò è in linea con una trasformazione logaritmica.

Errore di bisezione e fenomeno del cross-over [slide 48-49]

C'è da dire che l'errore di bisezione dipende anche dalla grandezza della linea. Cioè per linee lunghe l'errore è maggiore. E addirittura per linee molto corte c'è il cosiddetto cross-over, cioè l'errore si sposta a sinistra (non si sa bene perché).

***Neglect* percettivo-motorio** [slide 50]

Si tratta di pazienti con lesione nella parte frontale/prefrontale [*dell'emisfero destro NdR*]. L'area 44 nell'emisfero di sinistra corrisponde all'area di Broca, mentre nell'emisfero di destra è coinvolta nel controllo delle operazioni motorie nello spazio. Questi pazienti non hanno una paralisi ma hanno una riluttanza ad operare nello spazio di sinistra. Cioè loro possono usare gli arti, ma tendono a non farlo.

Per diagnosticare questo tipo di *neglect* si utilizza il test della cancellazione di linee, però guardando attraverso uno specchio (quindi immagine rovesciata rispetto al foglio). I pazienti con *neglect* intenzionale dovrebbero mostrare lo stesso tipo di performance in visione diretta o allo specchio. I pazienti con *neglect* percettivo dovrebbero mostrare una prestazione opposta in visione diretta o allo specchio. [*NdR: il prof. ha fatto un sacco di confusione con le immagini, per cui ho preso dalle slide*]

***Neglect* vicino-lontano** [slide 53]

Ci sono pazienti con *neglect* nello <u>spazio peripersonale</u> (cioè lo spazio "raggiungibile", anche attraverso uno strumento oltre agli arti) e pazienti con *neglect* nello <u>spazio extrapersonale</u>.

A sinistra di che cosa? [slide 54]

Bisogna considerare a che cosa si fa riferimento quando si parla di "*neglect* nello spazio di sinistra". Ci sono 2 sistemi di riferimento:

- ego-centrico: in genere segue la linea dello sguardo, ma anche secondo altri assi del corpo;
- oggetto-centrico

Elaborazione implicita nel *neglect* [slide 55]

Un esperimento abbastanza famoso fatto in Inghilterra consisteva in questo: ai pazienti venivano fatte vedere delle coppie di disegni identici eccetto un particolare nella parte di sinistra. Spesso erano delle case e la casa di sinistra aveva delle fiamme che uscivano da una finestra. Si vedeva che i soggetti dicevano che i due disegni sono uguali, perché ovviamente negligevano la parte di sinistra. Però se gli veniva chiesto di scegliere, con un metodo cosiddetto di "scelta forzata", in quale delle due case avrebbero abitato, con una frequenza superiore al caso andavano a scegliere

quella senza fiamme. Se gli si chiedeva il motivo della scelta dicevano che c'era qualcosa che non li convinceva nell'altra.

Questi esperimenti sono stati ripetuti sempre da Bisiach, che ha riscontrato che non è che tutti i pazienti ce l'abbiano [*questo tipo di elaborazione implicita NdR*]: circa la metà, 2 su 4.

Questi sono solo alcuni esempi di elaborazione implicita, una condizione diffusa in molte malattie neuropsicologiche. Cioè una dissociazione tra quello che il soggetto dice e quello che il soggetto fa.

Un altro esempio è quello delle <u>immagini chimeriche</u>. [slide 56]

Il soggetto è in grado di riconoscere l'immagine del cavallo [*nell'immagine del cavallo-mucca NdR*], ma poiché ci sono elementi figurativi della mucca se gli si chiede di fare il verso del cavallo fa quello della mucca. Lo stesso avviene nell'immagine del gallo-cavallo e del coccodrillo-balena. Vuol dire che qualcosa entra nel sistema ma non arriva a livello di coscienza. [*NdR: rielaborato dal discorso a braccio del prof*]

Un altro esempio ancora sono i <u>compiti di scelta della categoria semantica</u> [slide 57].

Se al soggetto viene chiesto di scegliere fra categoria semantica uguale o diversa di alcune coppie di immagini e si misurano i tempi di reazione, si vede che i tempi sono più veloci per stimoli uguali (p.es. stesso animale o stesso frutto), intermedi per i congruenti (animale-animale o frutto-frutto) e più lenti per gli incongruenti (animale-frutto). Tuttavia non sa dire perché, avendo perso la parte a sinistra. Quindi anche qui c'è elaborazione implicita. [*NdR: rielaborato dal discorso a braccio del prof*]

Estinzione unilaterale [slide 59-66]

È una versione più leggera del *neglect*. Ma secondo alcuni è una sindrome separata e indipendente.

Avviene quando ci sono 2 stimoli simultaneamente. Quindi viene diagnosticata con il metodo del confronto: al paziente viene chiesto di fissare il naso dell'operatore e poi l'operatore muove le dita a destra, poi a sinistra e quindi entrambe. Quando lo stimolo è uno solo il paziente non ha problemi [*anche quando esso è a sinistra NdR*]. Quando lo stimolo è simultaneamente a destra e a sinistra (entrambe le dita agitate) inevitabilmente il paziente indica solo lo stimolo a destra. Quindi è una forma più leggera di *neglect* che si attiva solo quando ci sono 2 stimoli simultaneamente e si estingue lo stimolo non a destra.

Ci sono anche altri metodi di diagnosi oltre a questo che può essere fatto anche al letto del paziente, utilizzabili anche in condizioni di laboratorio più precise (stimoli luminosi e il soggetto deve premere un bottone e dire dove ha visto). Il soggetto in presenza di stimolo unico a destra o sinistra ha un'accuratezza del 99%; in presenza di stimoli bilaterali riporta in modo corretto nel 60% dei casi e nel 40% riporta il solo stimolo di destra.

Sito della lesione

Anche qui in genere sono lesioni destre, talvolta sottocorticali. Ma a differenza del *neglect* non sono così rare le lesioni sinistre.

L'estinzione non è dovuta ad un danno sensoriale come qualcuno sospettava. È stato dimostrato che lo stesso stimolo può essere percepito se singolo. Inoltre ci sono 2 cose interessanti che servono convincere ancora di più [*che non sia un danno sensoriale NdR*]:

- l'estinzione può essere visuo-tattile, cioè un fascetto di luce presentato insieme ad uno stimolo tattile a sinistra viene estinto;

- estinzione olfattiva: le vie olfattive sono le uniche vie a non essere crociate, sono tutte ipsilaterali; il bulbo olfattivo di destra proietta alla corteccia olfattiva di destra e il bulbo di sinistra alla corteccia di sinistra. In un paziente con danno al lobo parietale posteriore destro se l'estinzione olfattiva fosse un fenomeno di danno sensoriale, cioè che prende le vie sensoriali, dovrebbe colpire la narice di destra, ma invece quella che estingue è la narice di sinistra. Quindi vuol dire che la lesione ha colpito non la via sensoriale ma ha colpito il centro attenzionale come nel *neglect*, per cui quella che è colpita è la narice controlaterale. Ovviamente questo si verifica somministrando 2 odoranti diversi per narice sempre con il metodo del confronto.

Deficit associati e disturbi produttivi [slide 67-68]

Insieme alla sintomatologia del *neglect* ci sono dei sintomi associati, alcuni al limite della psichiatria (somatoparafrenia).

- Anosognosia: è la negazione della malattia; cioè questi pazienti negano di avere un problema (p. es. se gli viene detto di alzare la mano destra lo fanno, ma se devono alzare la mano sinistra non lo fanno e dicono “non ho voglia”, “non lo so”)
- Arto sovrannumerario: alcuni pazienti dicono “quest’arto non è mio, me l’hanno impiantato”, oppure dicono “ho 2 arti a sx, uno è mio, l’altro è di un altro”
- Arto alieno: l’arto di sinistra viene considerato del tutto estraneo, talvolta con “volontà propria” (p.es. signora seduta a pranzo vicino ad un'altra, con la mano destra sta mangiando e con la mano sinistra ruba il pane alla signora a fianco, senza volerlo però)
- Allochiria: viene spostato a destra tutto quello che è collocato a sinistra (p.es. tocco a sinistra riferito a destra).

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 16/5/2013 (1)

Lezione di Fisiologia II e Psicologia del 16-05-2013

Prof. Marzi

Sbobinatore: Marta Trevisan

Revisore: Federico Famà

SISTEMA DELL’ATTENZIONE (continuazione)

-

-

<u>Sistema top- down e stimulus- driven</u>

Ci sono delle teorie più recenti sul neglect che sono state elaborate dal nostro connazionale Maurizio Corbetta. Secondo Corbetta e collaboratori esistono due sistemi funzionali (studiati attraverso la risonanza magnetica funzionale).

1) Uno è il top- down control, cioè un controllo intenzionale dall' alto in basso, che corrisponde all'attenzione endogena. Le sedi anatomo- funzionali di questo sistema sono il lobo frontale, il solco intraparietale e in parte anche aree di tipo visivo come LIP (area laterale intraparietale).

2) L'altro sistema è detto stimulus- driven, cioè guidato dallo stimolo, e corrisponde all'attenzione esogena. La sede anatomo- funzionale di questo sistema è TPJ (temporoparietal junction), soprattutto dell'emisfero destro. Mentre il primo sistema (top down control) si eguaglia tra i due emisferi ed è solo un po' più sviluppato a destra, questo sistema (stimulus- driven) è nettamente più sviluppato a destra.

L'integrazione tra i due sistemi può essere descritta tramite questo esempio: un ragazzo sta attento a qualcosa su uno schermo di un pc (attenzione endogena, è attivo il top- down control), ad un certo punto un altro ragazzo dalla postazione accanto lo chiama, allora lui si volta, così sparisce l'attivazione del sistema top- down e tutto diventa di tipo stimulus- driven: infatti quando entra uno stimolo saliente di tipo sensoriale questo viene elaborato dal sistema stimulus- driven che influenza e blocca il sistema top- down e fa riorientare il soggetto. Dall'altro lato anche il sistema top down filtra quando io sto attento a qualcosa, come quando io vado a cercare una faccia, filtra via le altre informazioni. Quindi c'è un'azione reciproca tra i due sistemi, infatti ognuno dei due inibisce l'altro. La teoria di Corbetta non ha sovvertito il quadro precedente ma ha portato a delle specificazioni importanti dal punto di vista anatomo- funzionale.

Quando c'è il neglect la lesione molto spesso colpisce di più il sistema stimulus- driven rispetto all'altro e questo spiega il fatto che un paziente con neglect trascuri tutto quello che c'è a sinistra. Il danno determina uno sbilanciamento tra i due sistemi a svantaggio dello stimulus driven, perciò degli stimoli che distoglierebbero l'attenzione da una cosa per andare su un'altra non hanno effetto.

Quando si guarda l'anatomia funzionale di un soggetto normale giovane si vede che i suoi sistemi sono entrambi attivi; quando invece c'è una fase acuta di neglect nell'emisfero destro le capacità attenzionali sono ridotte al minimo e in parte sono danneggiate anche quelle dell'emisfero sinistro perché i due sistemi sono collegati, quindi i danni di uno hanno ripercussioni anche sull'altro, sia pure minori. Infine se in fase cronica (mesi, anni) l'emisfero danneggiato si riprende parzialmente, anche l'altro recupera, infatti il neglect è suscettibile di un certo miglioramento, non si può certo guarire ma si può compensare in parte la lesione.

DIFFERENZE EMISFERICHE

-

Quali sono le fonti che ci permettono di dire che i due emisferi sono diversi?

1) Differenze anatomiche tra gli emisferi cerebrali

- L'encefalo nel suo insieme non è perfettamente centrato, il suo asse è leggermente storto, c'è una leggera torsione da sinistra a destra che viene chiamata "torque". Questo perché anteriormente i lobi frontali sono un po' più sviluppati, il volume è un po' maggiore a destra rispetto a sinistra. Invece i lobi occipitali hanno volume maggiore a sinistra che a destra e tutto ciò provoca una certa torsione. Se si guarda l'evoluzione dell'homo sapiens si vede che la comparsa di questa torque corrisponde alla comparsa evolutiva del linguaggio. I primi ominidi a sviluppare il linguaggio sono stati quelli in cui c'era questa torque.

- Se si guarda la faccia laterale del cervello si vede che la scissura di Silvio è più orizzontale nell'emisfero sinistro rispetto al destro, dove invece posteriormente va verso l'alto. Questa scissura contiene un'invaginazione che è diversa tra i due emisferi (l'anatomia di questa zona è diversa). Se si fa una sezione lungo la scissura di Silvio e si apre il cervello (come hanno fatto certi anatomici del primo Novecento che hanno studiato la citoarchitettonica dell'encefalo, che consiste nel sezionare la corteccia e nel vedere dove la distribuzione delle cellule cambia per marcare i confini tra i diversi strati corticali) si vede un'area definita planum temporale che nell' emisfero sinistro è molto più sviluppata che nell'emisfero destro, mentre il giro di Heschl, che è l'area uditiva primaria dove ci sono tutti i neuroni che decodificano le frequenze, è simile tra i due emisferi, forse leggermente più sviluppata a destra che sinistra. Il planum temporale rappresenta l'area per la comprensione del linguaggio (area di Wernicke), c'è una corrispondenza tra anatomia e funzione.

Queste asimmetrie del planum temporale erano state trovate tempo addietro nei destrimani, mentre nei mancini e negli ambidestri non erano state osservate. In tempi più moderni, nel 2001, sono stati condotti degli studi con la risonanza magnetica funzionale che hanno confermato questa asimmetria nei destrimani. Nei destrimani quindi il planum temporale è molto più sviluppato a sinistra che a destra. Sono state fatte analisi statistiche in vari soggetti e sono emersi risultati concordanti. Ci sono asimmetrie maggiori nel planum temporale rispetto ad altre aree. Ci sono tracce di queste asimmetrie anche nello scimpanzé, quindi in fenomeni che corrispondono con l'inizio dello sviluppo del linguaggio, infatti sappiamo che certe forme di linguaggio ci sono anche nelle grosse scimmie.

- C’è una terza differenza che riguarda il fascio piramidale (che parte dall’area motoria primaria), prevalentemente crociato, con fibre che si incrociano a livello della decussazione del bulbo. La cosa interessante è che sia la componente crociata sia la componente non crociata hanno un numero maggiori di fibre (dopo la decussazione) a destra rispetto che a sinistra: questo vuol dire che sia le fibre ipsilaterali sia quelle controlaterali che vanno a finire nel controllo dell’arto di destra sono maggiori rispetto a quelle per l’arto di sinistra. Questo spiega la maggiore destrezza della mano destra.

2) Effetti neuropsicologici di lesioni unilaterali

C’è poi un altro grande settore di studio dove i due emisferi si dimostrano diversi,cioè quello degli effetti delle lesioni unilaterali. Se prendete 1000 pazienti consecutivi che si presentano in ospedale con ictus o con lesione cerebrale a un solo emisfero e andate a guardare i sintomi prevalenti vedete che in quelli con la lesione sinistra prevalgono disturbi di linguaggio, in quelli con lesione destra non ci sono disturbi di linguaggio, ma disturbi di tipo neglect o di tipo spaziale. Se voi prendete soggetti con disturbi linguistici vedete che hanno una lesione sinistra. Bisogna considerare l’ effetto mancinismo perchè le differenze degli emisferi cerebrali sono diverse nei mancini rispetto ai destrimani. Lesioni dell’emisfero sinistro dominano i disturbi afasici (afasia: mancanza di linguaggio),ci sono anche difetti più sottili, come disturbi nella capacità di lettura, di scrittura.

Area di Broca- centro per la produzione del linguaggio

La scoperta del centro del linguaggio è stata un momento importante nella storia della medicina. Nella metà dell’800, a Parigi, il neurologo Paul Broca ebbe il merito di approfondire lo studio di due pazienti, Lelong e Leborgne. Il primo era stato colpito da ictus, mentre l’altro aveva lesioni sifilidiche (la sifilide colpisce il SNC). Lelong aveva perso la parola (ne usava solo 5), mentre l’altro diceva solo *tan*. Broca esaminò i cervelli dei suoi due pazienti dopo la morte e notò una differenza in una regione ventroposteriore del lobo frontale di sinistra definita poi come l’area di produzione del linguaggio (area di Broca). I pazienti capivano ciò che veniva loro detto ma non riuscivano a parlare.

Area di Wernicke- centro per la comprensione del linguaggio

Qualche anno dopo, in Germania, un altro neurologo, Carl Wernicke, descrisse un caso di afasia diverso da quello di Broca. Si trattava di pazienti che parlavano benissimo ma a sproposito, senza produrre frasi di senso compiuto. Quindi un'afasia di incomprensione del linguaggio, non di produzione. Wernicke trovò che la zona lesionata in tali pazienti corrispondeva al planum temporale e capì che questa era una zona importante per la comprensione del linguaggio. In quegli anni si sviluppò un modello del linguaggio secondo cui cui le parole sia parlate che scritte sono elaborate a livello di area di Wernicke, mentre la riproduzione del linguaggio avviene nell' area di Broca; quindi se uno deve capire usa l'area di Wernicke che poi trasferisce l'informazione all'area di Broca: questo passaggio è reso più facile da un circuito-connessione di fibre nervose detto fascicolo arcuato. Le afasie si possono avere o per lesione dell'area di Broca o per lesioni dell'area di Wernicke o per lesioni del fascicolo arcuato o per lesione di tutto.

Mancinismo

Il mancinismo riguarda il 10% della popolazione. Non varia a seconda della razza o della religione. Ci sono differenze tra maschio e femmina, i maschi hanno un 1% di frequenza in più. La preferenza nell'uso della mano destra o di quella sinistra inizia presto e poi non cambia più, c'è un periodo iniziale in cui varia e poi si stabilizza. Naturalmente per fare i test di dominanza non basta sapere con che mano si scrive, ci sono test più complessi.

La cosa importante è conoscere la lateralizzazione del linguaggio.

I destrimani hanno i centri del linguaggio per il 98% nell'emisfero sinistro, non esistono casi bilaterali, poi una piccola percentuale (2%) ha i centri nell'emisfero destro. Un destrimane colpito da afasia per lesione destra, chiamata afasia crociata, è davvero raro.

Nel mancino, a differenza di quanto si possa pensare, il linguaggio è nel 70% dei casi nell'emisfero sinistro, il 15% ha i centri bilaterali, il restante 15% ha i centri a destra.

Come si fa ad ottenere questi dati?

- Un modo è con dati epidemiologici (dati su pazienti afasici con lesione a sinistra). Nei soggetti normali non si usano i raggi, né la risonanza magnetica strutturale. Si usa la risonanza magnetica funzionale, in parte perché c'è attivazione di vari centri, quindi non è specifica.

- Si utilizza il test di Wada , neurochirurgo americano. Il test è leggermente invasivo perchè si inietta tramite catetere periferico in carotide interna un anestetico con breve emivita (circa 5-10 minuti). Al soggetto viene anestetizzato solo un emisfero per alcuni minuti. Il soggetto, dopo l'iniezione in carotide sinistra, non può muovere l'arto destro (per blocco dell'emisfero sinistro), c'è emianopsia, se il soggetto non parla né capisce siamo certi che l'emisfero con il centro del linguaggio è il sinistro. Se però l'anestetico non ha effetto allora il centro del linguaggio non è a sinistra e il paziente ritorna qualche giorno dopo per continuare l'indagine. Ci sono infatti due possibilità: che i centri siano bilaterali o nell'emisfero destro.

A cosa serve conoscere dov'è posto il centro del linguaggio? Se un paziente ha qualcosa da rimuovere nel cervello (tumore, angioma) il neurochirurgo deve conoscere la posizione dei centri per poter decidere se e come operare. Questa formazione, se situata nell'emisfero sinistro di un destrimane, è pericolosa da asportare (se la formazione è maligna o ha una crescita lenta si può considerare di non agire per evitare il rischio di afasia). Se è nell'emisfero destro nel destrimane non ci sono grossi problemi. Se è nell'emisfero destro dei mancini è meglio effettuare il test di Wada prima di operare. Questo metodo dà risultati interessanti che hanno confermato i dati epidemiologici (in destrimani centri a sinistra, in mancini centri a sinistra ma alta percentuale a destra).

Ci sono anche altri effetti impliciti, si possono studiare ad esempio le risposte utilizzando una dose di anestetico meno forte, perciò il paziente ha i centri del linguaggio e la mano destra paralizzati; se gli si mette un cucchiaio nella mano sinistra, lui percepisce l'oggetto ma non sa esprimerlo a parole, se invece deve indicare su un cartellone quale oggetto gli è stato mostrato va ad indicare l'oggetto correttamente. In altre parole la comunicazione verbale è abolita, ma il soggetto non è confuso e riesce a rispondere a gesti, tutto questo è reso possibile grazie alla circolazione cerebrale (sostanze si diffondono più lentamente).

La risonanza magnetica funzionale è una tecnica molto importante che si basa sulla sottrazione. Uno stimolo attiva più parti del cervello, non specifiche per quel particolare stimolo fornito. Fornisco quindi un tipo di stimolo completamente diverso da quello appena somministrato e usando la tecnica della sottrazione ottengo solo le aree che si sono attivate per lo stimolo specifico, eliminando quelle non specifiche. Per esempio alcune aree si attivano di più quando si vede una lettera oppure un orientamento.

- Un terzo approccio è lo studio delle differenze emisferiche basato su compiti di vario tipo in soggetti normali con metodi comportamentali o di brain imaging. Questa tecnica si usa in soggetti normali, non patologici come le tecniche precedenti, per ragioni di ricerca. Le tecniche sono diverse a seconda delle modalità sensoriali. Nella visione le vie visive sono molto regolari quindi possono essere studiate (campo visivo destro rappresentato in corteccia visiva di sinistra, quello di sinistra nel destro, vie parzialmente decussate; quelle della retina nasale si incrociano, quelle temporali no). Quando si fissa un oggetto metà è nel campo destro, metà è nel campo sinistro, quindi l'immagine arriva a due emisferi diversi e deve essere ricostruita attraverso gli emisferi.

N.B. Una parte della fovea manda fibre da entrambe le parti, si tratta della zona foveale con le cellule che corrispondono al meridiano verticale, perciò c'è una zona di sovrapposizione naso-temporale. Ciò è dimostrato dal fatto che in pazienti che hanno avuto una emianopsia, cioè che hanno metà del campo visivo cieco, la linea di demarcazione non è poi così netta (zona di risparmio maculare).

Un altro esempio è quello di un soggetto che fissa un punto (non muove gli occhi). Se gli faccio vedere una parola nel campo sinistro la parola viene proiettata nell'emisfero controlaterale, cioè a destra, dove però non ho centri del linguaggio. Questa deve essere trasferita all'emisfero sinistro attraverso il corpo calloso. Questo implica un certo tempo di risposta, in base alla velocità di trasferimento. Se studio la velocità con cui un soggetto risponde in maniera corretta (non verbalmente ma in modo motorio, per esempio premendo un pulsante) si vede che gli stimoli verbali di sinistra sono leggermente più lenti rispetto a quelli mostrati nel campo visivo destro; la differenza non è grande però. Il fattore limitante la velocità è la conduzione lungo la fibra, ma dipende soprattutto dal numero di sinapsi presenti. Ognuna impiega 0,5 ms per trasferire le informazioni.

Con questa tecnica si possono vedere tante cose, come alcuni compiti specifici dell'emisfero destro, la tecnica è molto potente e semplice, però si deve stare molto attenti al movimento degli occhi (non si possono muovere, altrimenti i risultati sono sfalsati) . Inoltre gli stimoli luminosi non devono essere vicino al meridiano verticale, altrimenti la luce potrebbe andare nell'altro emicampo, quindi gli stimoli devono essere piccoli e non luminosi, in più devono essere laterali ma non troppo perché l'acuità visiva diminuisce rapidamente ai lati.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 20/5/2013 (1)

Lezione di Fisiologia II e Psicologia del 15-05-2013

Prof. Marzi

Sbobinatore: Alessandro Viesi

Abbiamo visto l’ultima volta una tecnica molto usata per creare differenze psichedeliche in soggetti normali. Questo ha preceduto di molto l'uso dei metodi moderni che ovviamente cercano di sfruttare le condizioni anatomo-fisiologiche del sistema visivo .
L'idea è quella di presentare gli stimoli in parte ad un campo visivo e vedere quando è più veloce o più accurata la risposta del soggetto. Si è visto che quando si usano materiali verbali come riconoscere parole, lettere o numeri la situazione è più favorevole quando si presenta nell’emicampo di destra: ovviamente va direttamente all'emisfero linguistico di sinistra. Quando invece si presenta nel campo di sinistra va all'emisfero destro e deve essere trasportato attraverso il corpo calloso all'emisfero sinistro, questo implica sia una perdita di tempo sia una leggera degradazione dell'informazione, in quanto passa attraverso stadi complessi . Si è visto anche che se gli stimoli sono di tipo non verbale - come giudicare la disposizione nello spazio dell’orientamento di linee(tutte cose non traducibili in parole) - c è una superiorità opposta, cioè è meglio il campo di sinistra rispetto a quello di destra .

Per il sistema uditivo il problema è grosso modo analogo perchè le vie uditive sono anch’esse parzialmente crociate. Da un nucleo cocleare di un lato buona parte delle fibre passa all'altro lato ma una parte sostanziale va controlateralmente. Ci sono vari livelli a cui avvengono questi passaggi. Quindi come nel visivo ciascun occhio proietta nei due emisferi ,anche nell'uditivo ciascun orecchio proietta in tutti e due gli emisferi. Se si vogliono studiare le differenze emisferiche della percezione uditiva come il linguaggio, la musica non si può ascoltare da un solo orecchio tappando l'altro e viceversa per poi paragonare questa azione.

E allora come si fa ? Si usa una tecnica chi si chiama ascolto dicotico, lo abbiamo visto studiando l’attenzione, che consiste nel presentare simultaneamente delle coppie di stimoli: possono essere parole,lettere anche non verbali come note musicali cinguetti) .

Si è visto che nei centri dove arrivano sia la componente crociale (vedete qui per esempio dove c è una componente tratteggiata e una continua *[Registrazione disturbata NdR*]… nei centri dove c'e una convergenza dei due orecchi la via crociata che è più potente, avendo più fibre, inibisce l'altra. Quindi funzionalmente con l'ascolto dicotico è come se ciascun orecchio proiettasse soltanto prevalentemente all'emisfero controlaterale.

Con questa tecnica - la solita procedura coppie di parole- alla fine al soggetto viene chiesto di dire quante più parole si ricorda, il soggetto tende a ricordare quelle presentate all'orecchio destro perche va direttamente all'emisfero sinistro. Anche dall' orecchio sinistro arrivano all'emisfero sinistro però lo devono fare attraverso il corpo calloso.
Quindi è il solito discorso: ci sarà una prevalenza dell'orecchio presentato controlateralmente direttamente all'emisfero competente.

Se invece di lettere o materiale verbale si presentano melodie si vede che la percentuale più alta di risposte corrette è a carico dell'orecchio sinistro-emisfero destro.
Naturalmente anche l'altro lo può fare ma lo fa leggermente peggio.

Con le lettere ho già detto che è più bravo l'orecchio destro verso l'emisfero sinistro.
Va detto subito che , sia con gli stimoli visivi che con gli stimoli uditivi, la predominanza emisferica non dipende tanto dal materiale ma dipende sopratutto dal compito. Se voi in questo compito dicotico presentate melodie non a persone, ma a musicisti si vede che con la musica prevale l'emisfero sinistro-orecchio destro. L'interpretazione che viene data è poiché un musicista professionista sa leggere lo spartito, codificando o verbalizzando il materiale prevale l’emisfero sinistro.
Anche col materiale visivo succede una cosa simile . Se voi fate vedere dei volti sconosciuti ad un

individuo con la solita tecnica e il soggetto deve dire attributi tipo giovane, bruno, vecchio, vince in genere l'emisfero destro. Se però i volti sono conosciuti vince l'emisfero sinistro.
Perché? Perché la componente visiva è minima: basta un attimo per riconoscere un volto ma a quel punto è immediata la codifica verbale. L'importanza non è tanto lo stimolo perchè dipende dal tipo di coppia. Altro esempio sono le lettere. Se voi presentate delle lettere e il soggetto deve individuare aspetti verbali - ad esempio se è una consonante o una vocale- vince l'emisfero sinistro, perché è un compito di tipo verbale. Ma se deve capire se quella parola è scritta in minuscolo o maiuscolo, nonostante sia un materiale verbale, vince l'emisfero destro. Questo è molto importante.

Non è solo automaticamente il tipo di materiale, ma è il tipo di operazione che si fa. Per quanto riguarda gli stimoli uditivi, se voi fate un compito in cui dovete discriminare la frequenza di un suono vince l'emisfero di destra, perche è un compito puramente semplice, non è spaziale.
Se invece devo discriminare suoni verbali vince l'emisfero sinistro. Bisogna esser un po' relativisti: secondo il modello che ho illustrato finora vince l'emisfero sinistro, perché l'informazione non può essere processata, elaborata dall' emisfero non dominante e quindi presuppone che l'emisfero non dominante non ci faccia niente di questa informazione. Però si è visto che in certi casi può essere elaborata anche da quello non dominante.

Qui si parla di modello di dominanza emisferica relativa: cosa vuole dire?
Significa che entrambi gli emisferi sono in grado di elaborare le informazioni, però uno lo fa più velocemente e più accuratamente dell' altro. Quindi la differenza che noi vediamo quando si manda l'informazione prima ad un emisfero e poi all'altro uditivo e poi visivo, non è dovuta soltanto al passaggio tra emisferi. Magari ci sono dei compiti facili in cui tutti e due gli emisferi elaborano secondo il modello della forza dei cavalli, per cui l'emisfero che arriva primo determina la risposta.

Se voi mandate uno stimolo prima all'emisfero non dominante, per esempio all'emisfero destro per una parola, questo lo manda a quello competente, però lo rielabora anche lui secondo il modello della dominanza relativa. Viceversa se voi mandate uno stimolo prima all'emisfero non dominante come l'emisfero destro per la parola poi questo lo manda a quello competente però lo deve rielaborare anche lui secondo il modello della dominanza relativa. Quindi chi vince determina la risposta. In genere è quello dominante, però le differenze non sono assolute.

Quindi ricapitolando: le differenze funzionali tra gli emisferi cerebrali emerse tramite queste tecniche dimostrano che l'emisfero di sinistra è superiore per lettere,parole, volti familiari,tutto quello che può essere codificato in parole; mentre l'emisfero destro vince nell'orientamento, nello spazio , quanti punti ci sono, figure non verbalizzate, volti non familiari.
Per l'udito solito discorso :emisfero sinistro suoni legati al linguaggio, a destra invece suoni non-linguistici come rumore del vento , musica per non esperti.

Un famosissimo settore di studi è quello sui pazienti con sezione del corpo calloso. Alla fine della seconda guerra mondiale in California fecero delle operazioni- di cui vi ho già parlato a proposito della memoria -per interrompere gravissime forme di epilessia, incurabili per l'epoca , il cui focus era localizzato in un emisfero. Questo veniva fatto solo per evitare che si generalizzasse all'altro emisfero complicando il quadro in maniera notevole: finché rimane localizzato ad un emisfero, tutto rimane lateralizzato all'emisoma e non ci sono questi grandi attacchi con perdita di conoscenza e convulsioni generalizzate. C'è stata un idea che si è rivelata buona: se si seziona il calloso siccome il focus epilettico si trasmette attraverso le vie nervose, effettivamente si assiste ad un miglioramento . D'altra parte si era visto che questi pazienti quando si riprendevano dall'operazione stavano bene e non avevano deficit, paralisi, disturbi sensoriali , però succedeva qualche problemino generale.

I ricercatori dicevano " Come è possibile che se io interrompo un milione o più di fibre nervose non succeda niente? Allora che importanza hanno le connessioni nervose se la maggiore via di comunicazione tra gli emisferi viene sezionata senza conseguenze?”
Ci fu una specie di resurrezione di tutti quei teorici che pensavano che il cervello funzionasse come un tutt’uno. Non si dava grande importanza alle connessioni.
Un grande, che poi ha avuto il premio Nobel, Roger Wolcott Sperry disse: “Sapete perché non si vede niente? Se il soggetto osserva un oggetto muove e gli occhi e quindi muove la fovea, inquadrando l'oggetto l'informazione va a tutti e due gli emisferi, perché come sapete la fovea manda le due informazioni un pochino di qua e un pochino di là, ed è chiaro che non hanno grandi sintomi. Provando a utilizzare le tecniche di cui vi parlavo, mandando lo stimolo a lato della fovea, si vedeva che i pazienti avevano dei sintomi clamorosi: se veniva loro presentata una scritta , una lettera , una parola,nel campo di sinistra dicevano " Ho visto qualcosa ma non so che cosa c'è", se veniva presentato nel campo di destra immediatamente la riconoscevano.
Se si usava l'ascolto dicotico l'orecchio sinistro che quindi manda lo stimolo all'emisfero destro non riusciva a percepire nessuna parola., se invece la presentavo all'orecchio destro andavano bene.
Quindi erano cose clamorose che confermavano l'idea delle connessioni. Il calloso è un sistema di connessioni come ce ne sono tanti: ci sono sistemi di proiezioni che possono essere discendenti o ascendenti, ci sono quelli di associazione tra aree e ci sono le commessure. Le commessure ,come vedete, sfioccano nel calloso, che assicura una comunicazione tra i due emisferi.

Ci sono molte sindromi neuro-psicologiche che si spiegano con una disconnessione:
ad esempio quando c'è una disconnessione del fascicolo arcuato nell'area di Wernicke all'area di Broca abbiamo un’afasia di conduzione. Se si ha una disconnessione fra la corteccia visiva primaria e l'area di Wernicke (che permette di leggere o di riconoscere gli oggetti) avete un agnosia visiva. Se avete una disconessione fra il [*Registrazione poco chiara NdR*] classico che presiede i movimenti organizzati di tutti e due gli arti superiori, se avete una sezione callosale avete un atassia della mano sinistra. Se avete una disconnessione tra l'area visiva primaria di sinistra - o anche di destra- e il centro per la lettura, avete un’ alexia pura.

Il corpo calloso si vede molto bene con la risonanza magnetica, è una struttura amorfa molto differenziata e ha una parte anteriore che è il ginocchio , questo è il rostro parte posteriore, lo splenio e la parte mediana che è il body con altre varie suddivisioni.
In una sezione trasversa vedete le fibre del calloso che uniscono i due emisferi, ma ci sono anche delle commessure sottocorticali, il calloso è una commessura telencefalica che mette in connessione le commessure corticali. Ci sono altre commessure : posteriore, ippocampale.
Quindi non c'è solo il corpo calloso.
Questa è una visione semplificata vista dall'alto.
L'operazione consiste nel divaricare i due emisferi leggermente e poi come sapete la maggior parte delle operazioni chirurgiche si fanno con un ago, e non con il bisturi, perché con l’ago si diminuisce il sanguinamento: viene fatta un’incisione lungo la linea di mezzo quindi il calloso viene leso. Poi vengono sezionate anche la commessura posteriore e quella anteriore.
Chiaramente quando voi avete le connessioni corticali, ci sono le connessioni omotopiche cioè da una zona della corteccia alla zona corrispondente(e sono la maggioranza), poi ci sono le connessioni eterotopiche da una zona di un lato ad un altro, poi ci sono tutte la altre connessioni .

C'e una cosa interessante che riguarda il sistema visivo: si è visto che le connessioni partono al confine tra l'area 17 e 18 e tra l'area 18 e 19 dove c'e una rappresentazione del meridiano verticale.
In altre parole la funzione del corpo calloso è quella di unire le due metà del campo visivo, altrimenti ci sarebbe una discontinuità . Naturalmente ad evitare la discontinuità c'è il così detto risparmio modulare, affinché nella fovea ci sia una doppia rappresentazione.
Poi ci sono connessioni anche extra striate, cioè aree visive poste nel lobo parietale. Al di là di

essere una struttura amorfa, il corpo calloso si divide a seconda delle zone del cervello che interconnette: frontale, parietale, motorio sensoriale visivo ecc [*sta illustrando la figura NdR*].
L'importante è che la costituzione di fibre è molto diversa e quindi la velocità di conduzione è diversa. Per esempio ci sono fibre di grosso diametro mielinizzate che hanno una conduzione più veloce e sono localizzate sopratutto nello splenio dove passano fibre del sistema visivo e della parte volitiva e somatosensoriale. Davanti troviamo invece fibre piccole e amielinizzate, questo è stato spiegato in chiave evolutiva perchè quando si tratta di trasferire un materiale di tipo visivo o somatosensoriale è giusto e necessario che sia uno scambio veloce. Se io vedo arrivare uno stimolo visivo da una parte è giusto anche per ragioni di reazioni che ci siano delle immediate trasmissioni da un emisfero all'altro. Quando invece le fibre interconnettono lobi frontali, che sono luoghi deputati a funzioni piuttosto complesse, la velocità non è più una questione cruciale: questo spiega perché tra i lobi frontali ci siano interconnessioni più lente che assicurano un'interconnessione funzionale, però servono processi che non hanno bisogno di reazioni immediate.
Qui vedete studi recenti con tecniche nuove e vedete con i vari colori proiezioni dei vari lobi, occipitali(le connessioni seguono la toponomastica)
Questa è una visione dall'alto e mostra grosse somiglianze con la scimmia.

Qui vi fa vedere che il calloso trasmette in maniera molto precisa, somatotopica. Quindi sono zone somatosensoriali.
Comunque il concetto è che si mantiene una somatotopia nella trasmissione. La figura fa vedere che la forma del calloso è determinata dalla nascita da fattori genetici e anche non (ma sono molto simili nei gemelli monozigoti).
Il grande Roger Sperry (premio nobel a Stoccolma nel 81) ha avuto due meriti: ha scoperto che l'emisfero destro è bravo nelle relazioni spaziali, nella musica, il sinistro per materiali verbali.
Come era arrivato a capire la ragione per la quale non si vedevano gli effetti della sezione callosale?
Era u neurobiologo e aveva studiato i meccanismi di rigenerazione dei nervi ottici negli anfibi non adulti: aveva tagliato loro il nervo ottico e aveva ruotato l'occhio. In questi animali i nervi rigenerano facilmente e quindi ruotando l'occhio voleva osservare con che criterio si ristabilivano le connessioni. I monconi del nervo ottico si andavano a rigenerare per continuità.

C'erano due possibilità: se c'è un adattamento a questa rotazione, l'animale diventato adulto durante lo sviluppo cambia la disopropria centrale e si adatta al mondo rovesciato, oppure invece vedranno invertito. Si è visto che dopo la rotazione dell'occhio se veniva presentato uno stimolo in alto andavano con la lingua in basso. Quindi significava che non c'era stato un aggiustamento, ma i monconi delle fibre andavano a cercare quelle con cui si sarebbero connessi prima della rotazione per un affinità chimica. Che si riattacchi il moncone non basta, è importante è dove va la fibra a fare connessione coi centri perché i centri hanno una disposizione isotopica come nell'uomo.
La fibra che si sviluppa e va a fare sinapsi dove va adesso? Tiene conto dell'inversione oppure va dove sarebbe andata prima?
Va dove sarebbe andata prima perchè c'è un affinità chimica, va a cercare il suo bersaglio che ora rappresenta una parte del campo visivo crociato.

Partendo da questo concetto in base al quale esiste una precisione di interconnessione molto precisa lui pensò che non poteva non succedere nulla quando si fa una sezione del corpo calloso. Da un punto di vista più formale se voi fate vedere ad un neuropsicologo un paziente con sezione del calloso -fra l'altro poi esistono anche forme di agenesia del calloso: le persone nate senza calloso hanno sintomi simili ma un po'meno accentuati. [*non conclude la frase*]
Tra i sintomi mostrati dal paziente troviamo anomia tattile della mano sinistra: cosa vuol dire?

Mostra un filmato.

Riferendosi al filmato: E' già atassia e c'è una riluttanza del ragazzo che confabula. Questo vi fa vedere cosa succede quando manca tutto il calloso. Si fanno anche delle operazione molto complete anche se il fenomeno epilettico riguarda questa parte del cervello.

Si fanno poche operazioni in Italia ad Ancona per esempio [cfr. slide] . I pazienti hanno dei sintomi di disconnessione diversi a seconda della parte interessata.

[Domanda incomprensibile, registrazione disturbata]

Risposta: Il 70% dei mancini ha un organizzazione uguale a quella dei destrimani

In questi pazienti si possono codificare dei sintomi come l'anomia tattile ovviamente della mano sinistra spiegabile perché l'informazione della mano sinistra va all'emisfero destro. Poi c'è l'emialexia del campo sinistro, sempre per le stesse ragioni va all'emisfero di destra,questo non è competente quindi non è possibile la lettura. L'apraxia che è un fenomeno a carico anche questo della mano sinistra. (Il professore dice che illustrerà meglio questo concetto nelle prossime lezioni)

Nell' ascolto dicotico l'orecchio sinistro addirittura non sente nulla di tipo verbale, non riesce a discriminare, mentre invece sente gli stimoli non verbali.

Poi ci sono gli studi somatosensoriali. Per esempio si tocca un punto della mano del soggetto e poi gli si chiede di replicare con quella mano lì la posizione sull'altra mano: non riesce a farlo perchè non c'è comunicazione somato sensoriale fra i due emisferi.

Ci sono studi anche cinestetici, tutto quello che serve a comunicare fra un emisfero e l'altro. Normalmente cosa succede se si usa una mano sempre in pazienti split brain: se si usa la mano destra ovviamente si mette in moto l'emisfero sinistro e viceversa.

Allora si vede per esempio che un compito isospaziale, come copiare una forma con i dadi, quando eseguito con la mano destra non va bene, il paziente fa un po' di confusione, invece se lo segeue con la mano sinistra - che è guidata dall'emisfero destro- tende a ripetere questo molto bene.

Illustra figura del corpo calloso fatta da Sperry

Poi ci possono essere delle disconessioni emisferiche non tanto perchè c'è stata una sezione del calloso ma perchè una grossa lesione, non a livello callosale, ha interrotto le fibre. Le fibre del calloso provengono chiaramente da varie zone dell'emisfero, se uno ha una lesione all'emisfero interromperà anche le connessioni con l'altro emisfero.

Ci sono tanti studi che hanno approfondito queste anomie, alexie. Per esempio se presento all'emicampo sinistro una B e al destro una R, lui dirà che ha visto una R, ma se deve raggiungere o afferrare con la mano sinistra quello che ha visto invece di andare a prendere la R prende la B. La B era quella che non vedeva, ma era quella guidata dall'emisfero della mano con cui la raggiunge.

In altre parole c'è una dissociazione, vedo la R in un campo e nell' altro campo la B, se devo usare la mano sinistra vado a prendere la B perché la R non l'ha rilevata.

Lo stesso con le parole, se uno dice prendi con la mano sinistra quello che vedi, va a prendere la chiave, però se deve dire cosa ha visto dice anello perchè quello è andato nel campo visivo connesso all'emisfero del linguaggio. Quindi ci sono tutto queste dissociazioni.

Quando c'è una lesione parziale del calloso ci sono dei sintomi interessanti. Per esempio se io presento alla sinistra del punto di fissazione la parola "cavaliere" il soggetto che ha una lesione parziale del corpo calloso parte anteriore non ti dice cosa c'è scritto, però ci arriva attraverso un ragionamento: ho un'immagine nella mente ma non riesco a capirla però vedo uomini a cavallo che combattono dentro uno spazio circolare quindi sarà un cavaliere ci arriva perchè le connessioni sono intatte. Se invece la sezione è completa non vede niente. Quindi ci sono dei sintomi diversi a seconda dell'entità della lesione.

Poi ci sono tutti i fenomeni della coordinazione manuale, immaginate quanti errori si fanno con le mani che sono guidate dai due emisferi, ci deve essere un continuo interloquire fra i due emisferi. Guardate un paziente con una poroencefalia che ha distrutto tutto il corpo calloso.

Adesso c'è una questione che riguarda la velocità di trasmissione: quanto ci mette uno stimolo semplice cioè un fascetto di luce o comunque qualcosa che non è da discriminare ma di cui devo solo rilevare la presenza?
Questo è il famoso paradigma di Poffenberger che l'anno scorso ha compiuto 100 anni. Era uno studente americano, portò come tesi di dottorato alcuni esperimenti e uno di questi è rimasto famoso (1912).
Lui fece un ragionamento molto semplice: se io presento il famoso stimolo a destra e devo premere un pulsante più velocemente possibile con la mano destra, la rilevazione dello stimolo della corteccia visiva e la pressione del pulsante tramite la corteccia motoria di destra restano nello stesso emisfero.

Quando invece io ho una situazione in cui lo stimolo viene presentato alla corteccia visiva emisfero destra, ma la mano che preme più velocemente possibile il pulsante è sempre quella di destra, ci deve essere necessariamente una trasmissione. Qui non se ne esce ,ci deve essere una trasmissione interemisferica e quindi questa velocità di risposta sarà un pochino più lenta. E questo è chiarissimo.
Ci sono piccole differenze nel soggetto normale giovane di 3-4 millesimi di secondo, che torna bene con il tempo di conduzione callosale misurato elettrofisiologicamente stimolando elettricamente un emisfero e registrando dall'altro lato: si vedono delle onde e le componenti che si ottengono grossomodo hanno questa latenza. Torna anche con la velocità di conduzione di fibre mieliniche più grandi.
Naturalmente poi ci sono quelle più lente, ma a noi interessa per definizione il tempo di reazione a carico delle fibre più veloci. Naturalmente in questa misura avete 4 condizioni: avete la non crociata che si chiama..??...., la non crociata dell'altro, stimolo a sinistra che si prende con la mano sinistra, stimolo a destra che si prende con la mano destra, oppure le due non crociate, stimolo a destra che si prende con la sinistra, e viceversa , si fa una media tra i due .

Si ottiene questo valore che si chiama differenza crociata - non crociata che è fra 0 e i 5-6 millisecondi. Sono tempuscoli, però fanno vincere una gara. Se si va a guardare la popolazione si vede non ci sono differenze fra destrimani e mancini, ma c'è una piccola considerazione da fare. I pazienti con sezione del corpo calloso, non è che non rispondano con la mano destra ad uno stimolo presentato a sinistra o viceversa però ci mettono 10- 50 volte di più.

Se voi avete un autostrada interrotta dovete uscire e fare strade normali alla fine arrivate, però impiegate di più. E lo stesso vale per l'agenesia callosale dove però ci sono delle commessure che sono obsolete nell'individuo normale ma che in questo tipo di pazienti rimangono funzionali.

Fra i mancini ci sono quelli che scrivono con la postura della mano sopra la linea di scrittura e si è visto che quelli che scrivono così, con la postura della mano invertita ,quando si fa il paradigma di Poffenberger mostrano un vantaggio della via crociata cioè callosale (è molto piccolo, qualche millisecondo). La spiegazione più ragionevole è che questi soggetti che hanno i centri del linguaggio a sinistra come i destrimani, ma scrivono con la mano sinistra che è guidata dall'emisfero destro, devono basarsi ovviamente quando scrivono sulla trasmissione crociata.

In questi soggetti con lo sviluppo si è potenziata la trasmissione callosale e quindi nel paradigma di Poffenberger risultano più veloci quando delle crociate fanno carico al corpo calloso. Ripeto: è un ipotesi perchè nessuno ha mai dimostrato in vivo vedendolo effettivamente, però è un ipotesi

ragionevole.
Questo è uno studio fatto da noi alcuni anni fa: con la risonanza magnetica funzionale e abbiamo visto che se si va a vedere la condizione crociata quella in cui si attiva il corpo calloso, si vede che la maggior parte del transito avviene anteriormente al livello del genio: come se, quando si dice c'è un trasferimento da una parte all'altra delle crociate (che qui viene schematicamente messo così). Ma potrebbe essere a livello premotorio , non a livello motorio primario perchè le aree motorie primarie non hanno connessioni callosali.

Con la tecnica MEG (Magnetoencefalografia) si vede che durante un compito linguistico si attiva l'emisfero sinistro. A voler cercare il pelo nell'uovo sempre -per tirar fuori una cosa fatta nel nostro laboratorio- abbiamo visto che delle due situazioni crociate , dal visivo di destra al sinistro e dal visivo sinistro al destro è un po' più impotente la comnnessione dall'emisfero destro all'emisfero sinistro piuttosto che viceversa. Mentre le due connessioni non crociate sono simili, come se questo avesse un significato funzionale. Siccome l'emisfero destra è quello per gli attributi aereo spaziali ad esempio un proiettile, una minaccia, l'emisfero destro deve far reagire motoriamente: è quindi utile che acceda all'emisfero sinistro che è quello che controlla la mano dominante velocemente.
IL contrario è invece meno importante: se si attiva prima l'emisfero sinistro che è quello coinvolto non nelle funzioni viso spaziali, ma nelle funzioni verbali, è meno importante attivare la mano sinistra .E' un dato di fatto che è più veloce la trasmissione dal destro al sinistro che viceversa.

In figura: studi moderni che fanno vedere connessioni attraverso lo splenio .

Da un punto di vista generale, diciamo che i due emisferi differiscono negli stili cognitivi, cioè - a parte la classica distinzione verbale o spaziale- il sinistro tende ad elaborare le informazioni in maniera più analitica, cioè analizzando gli elementi uno per uno, mentre il destro è più olistico.
Diciamo che se voi avete un compito di ricerca visiva in cui avete un display di lettere consonanti e dovete trovare una vocale, allora andate a cercare rapidamente e poi la trovate . L'emisfero sinistro sarebbe più analitico, le va a vedere in serie (analitico e seriale) e si ferma solo quando le ha trovate. Mentre l'emisfero destro fa una scansione rapida in modo da avere una visione olistica della cosa ci si mette di meno ma può sbagliare di più.

Inoltre c'è una differenza che è un po' da articolo di ……(*parola incomprensibile*) , cioè che l'emisfero sinistro è quello razionale mentre il destro è più emotivo. Ci sono delle basi per dirlo , non sono messe a caso, però dovete considerare che quando si trattano di queste funzioni così globali i due emisferi funzionano insieme, anche se ci sono delle differenze.
Esempio il test di Wada: quando si fa dormire o è anestetizzato il sinistro e si lascia l'emisfero destro attivo i pazienti diventano tristi, preoccupati. Quando invece si anestetizza l'emisfero destro, lasciando sveglio il sinistro i pazienti sono felici, non preoccupati. Questo vi dice che dal punto di vista emotivo i due emisferi sono un po' diversi, cioè il sinistro tende ad avere emozioni più positive, il destro negative. Poi c'è la questione dell'olistico, questo è un compito olistico cioè "dire il tutto", mentre il compito analitico andare a vedere le singole parti.

Quindi se voi avete un paziente con una lesione all'emisfero destro ,vi copia questo qua*(con riferimento alla slide*) in modo che non si vede più la struttura ma è rimasto il dettaglio, mentre il paziente con una lesione all'emisfero sinistro mantiene la struttura ma ha perso il dettaglio.
Questo vale sia per stimoli linguistici che non linguistici . Se si mostra un triangolo fatto di rettangoli il paziente con una lesione all'emisfero destro mantiene i dettagli, mentre quello con una lesione del sinistro mantiene il tutto.
Per chiudere nell'emisfero sinistro sono tutti contabili, ragionieri,burocrati mentre nell 'emisfero destro sono il figli dei fiori .
Però naturalmente c'è qualche trasferimento da entrambi i lati a destra e a sinistra . Quando si

sviluppa una laterizzazione dell'emisfero? Alla nascita? Si nasce già con emisferi diversi?
Da un certo punto di vista sì perché per esempio il piano temporale anatomicamente è presente anche nel feto , quindi molto presto. Da un punto di vista percettivo si vedono delle asimmetrie comportamentali con potenziali evocati o anche puramente comportamentali ad esempio se uno sta piegato a desta o a sinistra, comincia molto presto a preferire un lato rispetto ad un altro.
Poi ci sono casi più gravi come l'ablazione dell'intero emisfero per gravi malformazioni, o epilessia.
Si vede che a seconda che l'emisfero rimosso sia il destro o il sinistro. Il bambino poi si sviluppa, ma se ha avuto un'ablazione del sinistro le proprietà linguistiche sono inferiori (anche se poi le acquisisce) rispetto a quelle che hanno avuto un ablazione del destro e viceversa per le prove isospaziali.
L'agenesia callosale è spesso associata ad altre anomalie gravi. In certi casi invece è isolata e dà dei sintomi minori ,magari non se ne accorge: il paziente va a farsi una risonanza per altre ragioni e il radiologo scopre che il calloso non c'é.

In genere si vede perchè ha dei grossi ventricoli, però possono non essere associati ad altri disturbi. Hanno i sintomi dello splenectomizzato anche se meno perché hanno delle commessure come quella di Brost che nel soggetto normale sono rudimentali ma in questo sono aumentate.
Questa è una altra situazione anomala con un aumento dei ventricoli. Ci sono varie situazioni: normale, agenesia callosale, ipogenesi del calloso … lasciamo perdere l'embriologia di queste situazioni.
Qui vi fa veder un'altra cosa che può essere interessante: se fate i potenziali evocati proiettando un punto luminoso , e registrate dall'emisfero ipsilaterale (direi una condizione indiretta) vedete che avete una risposta minore (questa tratteggiata) rispetto a quando registrate in modo diretto. Cioè se io presento uno stimolo a sinistra (questo tratteggiato)e registro l'emisfero controlaterale vedete che ho questa risposta qui. Ma se registro nell'emisfero ipsilaterale e quindi deve passare attraverso il corpo calloso ho una risposta molto minore.
Lo stesso se io mando uno stimolo a destra controlateralmente ho una bella risposta, ipsilateralmente ce l'ho meno.
Poi se il paziente ha un'agenesia callosale vedete che la risposta indiretta non c'è e anche non c'è col paziente con resezione del calloso. Questi sono tutti sintomi con agenesia callosale e alcune sono molto gravi. Ci sono delle agenesie callosali anche nel paziente schizofrenico ma questo è un altro discorso.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 22/5/2013 (1)

22/05/2013 (I)

LEZIONE DI PSICOLOGIA

Professore: Marzi

Sbobinatore: Annalisa Vesentini

Revisore: Flora Fiducia

Disturbi del linguaggio

I cervelli dei pazienti di Broca sono ancora disponibili: sono stati studiati per vedere le caratteristiche della lesione con i metodi moderni. In questa lezione vediamo cosa succede quando l'area scoperta da Broca, nel lobo frontale, viene distrutta. Qui vedete la lesione sulla faccia laterale dell'emisfero, questa invece è la lesione vista dopo sezioni a vari livelli. Chiaramente questi pazienti hanno un'incapacità a produrre linguaggio, che può andare da una situazione abbastanza leggera fino all'incapacità di parlare.

Naturalmente non ha niente a che vedere con i fenomeni periferici dovuti alle vie respiratorie (questi cantano, per dire, bestemmiano, emettono cioè parole, non sono impossibilitati dal punto di vista fisico).I muscoli fonatori sono intatti, questo sia ben chiaro, non è un fenomeno a livello vasomotorio. Però l'eloquio, quando c'è è difficile, gutturale, esclusivo non ha prosodia, cioè non ha il tono tipico della persona e poi vi è un linguaggio cosiddetto telegrafico, cioè mancano gli articoli, delle volte non finiscono le parole, non ci sono congiunzioni, quindi insomma è una situazione che varia, però caratterizzata dall'incapacità di "produrre", mentre la comprensione può essere più o meno preservata però in genere è buona.

Tutto questo vi dice che il centro di Broca è un'area di produzione del linguaggio, dell'articolazione del linguaggio nel suo aspetto finale, cioè l'uscita. Per esempio vedete un linguaggio telegrafico "figlio università ragazzo bravo": la comprensione è buona, tanto è vero che gli fa una domandina un pochino così come dire insidiosa "il bambino fu colpito dalla bambina che ha colpito Achille" e ha capito perfettamente che il bambino aveva colpito la bambina però poi un altro deficit è quello della ripetizione: se gli chiedete di ripetere una frase questi pazienti hanno dei problemi.

Come vi dicevo l'altra volta, c'è un altro centro (il centro di Wernicke, ndr) nel lobo temporale (anche se sconfina un po' con il parietale, ma è fondamentalmente un'area temporale all'interno della scissura di silvio, (area 22 mentre quella di Broca è l'area 44 e 45.

Qui i disturbi sono completamente diversi nel senso che è colpita la comprensione. I pazienti non capiscono quello che viene detto, ma non dal punto di vista sensoriale, cioè non hanno problemi di tipo otorinolaringoiatrico, o audiometrico, solo che non capiscono, e il fatto di non capire rende problematico il contatto con questi pazienti.

Il contatto è più facile con quelli di Broca, perché capiscono e poi in qualche modo si esprimono: questi non capiscono e quindi è un problema. Loro parlano in maniera fluente perché l'area di Broca è intatta, solo che quel che dicono non ha senso. Ma non ha senso, non perché siano dementi ecc ecc, ma perché le parole e le frasi che mettono insieme "non vanno", non hanno senso, però se riescono a esprimersi in qualche modo, si capisce perfettamente che e sono persone di normale intelligenza.

Quindi una lesione più posteriore [rispetto all'area di Broca ndr] è caratterizzata da questa sindrome da "comprensione distrutta".

Esempio nelle slide in italiano e fiammingo, per dimostrare che è un problema comune a tutte le lingue, non ha a che fare solo con quelle romanze o anglosassoni.

Quando è lesa la via che mette in comunicazione l'area di Wernicke con l'area di Broca, fascicolo arcuato o zone circostanti tipo il giro angolare, abbiamo l'afasia di conduzione, in cui, chiaramente,

sia la produzione che la comprensione sono buone, perché le aree di Broca e Wernike sono buone, intatte. Il problema è la rapida conduzione dell'informazione da una all'altra. Quindi il problema principale dell'afasia di conduzione è la RIPETIZIONE. In altre parole, se voi gli dite una frase e poi lui la deve ripetere subito, non lo sa fare, però, visto che la comprensione è intatta, dopo un po' vi dice il concetto.

DOMANDA: In queste afasie è colpito l'ascolto e la produzione del parlato o anche la lettura e la produzione scritta?

RISPOSTA: Anche la scrittura e la lettura. Naturalmente ci possono essere delle dissociazioni, ci può essere un'afasia senza agrafia ma in genere sono coinvolte tutte e due, sia nella produzione che nella comprensione.

Il modello cosiddetto anatomico è questo: c'è un'area ovviamente motoria che è quella di Broca, un'area cosiddetta uditiva che è quella di Wernicke, e poi però ci sono altre tre aree, o meglio, due aree e un centro chiamato **centro dei concetti** (non è stato identificato anatomicamente di cui si è ipotizzata l'esistenza perché ci sono altre due forme di afasia che sono intermedie). Una assomiglia a quella motoria, una assomiglia a quella uditiva e quindi si ritiene che siano interrotte vie che portano a questo "centro dei concetti". Ora lo vediamo meglio.

Riassumendo:

- disconnessione a livello del fascicolo arcuato = afasia di conduzione

- disconnessione ad altri due livelli = afasia transcorticale sensoriale e afasia transcorticale motoria.

Quindi sono forme di afasia miste, intermedie.

L'**afasia transcorticale motoria**, chiaramente, ha sintomi simili a quella di Broca, ma la capacità di ripetere è intatta, perché rimane il fascicolo arcuato. Questi pazienti possono capire e ripetere. Quindi è associata a danni alla regione dorsale rispetto all'area di Broca, la quale si trova davanti all'area motoria primaria(che ha l'homonculus motorio con la testa in giù), che è messa lì a livello evolutivo perché è vicina a muscoli che sono importanti per il linguaggio, invece **l'area motoria trans corticale** è in zona premotoria. **L'afasia transcorticale sensoriale** è simile a quella di Wernicke e ha capicità di ripetere intatta perchè rimane intatto il fascicolo arcuato ma è associata a lesioni più ventrali rispetto all'area di Wernicke.

Il quadro più tragico è l'**afasia globale**. Chiaramente se c'è un'emorragia, un ictus o stroke ischemico a livello di tutto il territorio dell'**arteria cerebrale media,** tutte le aree del quadro, e non solo, sono colpite, e quindi c'è un'afasia gravissima sia motoria che di comprensione.

<u>Aree coinvolte nei vari tipi di afasia:</u>

- 44 e 45

- 22 (area di Wernicke)

- 37 e 39 (importanti per l'afasia transcorticale sensoriale)

- 40 (per l'afasia di conduzione)

- aree premotorie varie, importanti per l’afasia motoria transcorticale

Ci sono però anche afasie da lesioni sottocorticali, e questo evidentemente perché ci sono afferenze corticali, (per esempio da certe strutture talamiche), quindi se c’è una lesione sottocorticale può dare regioni di ipometabolismo, a livello frontale. È come se ci fosse una lesione frontale, perché è leso l’input sottocorticale.

Anche queste afasie hanno delle caratteristiche un po’ diverse. Sono più rare. Si è visto, in una paziente con lesione a livello dei gangli della base, una cosa molto strana: aveva perso l’uso del dialetto veronese e mantenuto quella dell’italiano.

Una spiegazione potrebbe essere che, essendo i gangli della base spinali sottocorticali, importanti per compiti più automatizzati, e considerando che, per chi parla sempre in dialetto, l’italiano è un po’ una seconda lingua, la lesione a livello dei gangli della base colpisce di più una lingua che è più “automatizzata”.

“Sommario dei sintomi caratteristici delle diverse afasie” (vedi slide)

AFASIA DI BROCA: linguaggio spontaneo non fluente, parafrasie (dire una cosa per un’altra) comuni, comprensione buona, ripetizione no e il naming (dare un nome a un oggetto) neanche. V a tutto male tranne la comprensione

AFASIA DI WERNICKE: una delle caratteristiche della Wernicke, sono le parafasie che possono essere di tipo semantico o letterale. Uno può dire “gallina invece di pecora”e allora sarà una parafasia semantica (sbaglia la componente semantica), oppure dire “cone” invece di “cane” e allora è una parafasia letterale, cambia l’aspetto letterale della parola. Nella Wernicke sono più comuni quelle semantiche, qui vengono chiamate verbali (Il paziente dice “mi sento di….” invece che dire mi sento depresso) La comprensione è cattiva ma anche la ripetizione e il naming.

AFASIA DI CONDUZIONE: linguaggio fluente, parafrasie comuni ma di tipo letterale, comprensione buona (perchè le due aree sono presenti), ripetizione chiaramente cattiva così come il naming.

AFASIA MOTORIA TRANSCORTICALE: va male il linguaggio spontaneo, le parafasie non ci sono perché il linguaggio è povero, comprensione buona, la ripetizione è buona, perché rimane il fascicolo arcuato, ma ci possono essere i fenomeni di ecolalia che sono quando uno ripete quello che gli dici (lo fanno anche persone non afasiche, soprattutto anziani)

AFASIA SENSORIALE TRANSCORTICALE: il linguaggio è fluente, parafasia comune, comprensione povera, la ripetizione è come nella transcorticale motoria, il naming è povero.

AFASIA GLOBALE: va tutto male.

Quindi si può dire che se uno volesse fare una diagnosi molto rapida può chiedere la denominazione di un oggetto: vedete, va male in tutti gli aspetti. Questo era il cosiddetto modello anatomico, quello che può servire ai neurologi o ai neuropsicologi.

Poi però, io ve lo accenno solo brevemente, ci sono tutti gli studi propriamente linguistici, che si occupano della Fonologia, dello studio del suono, della semantica, del linguaggio. Per esempio nella fonologia noi sappiamo che la più piccola unità di suono è il fonema: per esempio pane e cane si differenziano per un fonema, il fonema rispetto al fonema c. La fonetica studia appunto il modo

in cui è prodotto, articolato, un fonema. Per esempio la p di pillola è aspirata, mentre la p di tappo non lo è. I fonemi naturalmente hanno caratteristiche diverse, dal punto di vista fisico, perché il linguaggio dipende da un'interruzione del flusso d'aria. Il flusso d'aria che viene dai polmoni viene interrotto a vari livelli del tratto vocale. A seconda di dove e come viene interrotto, abbiamo i diversi fonemi. Per esempio alle labbra, il cosiddetto labiale, "p, b", "t,d",sentite la lingua, si ferma alla rima alveolare. Poi ci sono quelli interrotti al palato molle: "g, ch".

Vi preannuncio che quando si studiano i fonemi e la fonologia nelle scimmie abbiamo dei problemi perché l'anatomia è diversa e i suoni sono diversi.

Sintomi trasversali tra le afasie di vario tipo per quanto riguarda la fonologia.

Sono presenti nell'afasia di Broca e Wernicke, ma più comuni nell'afasia di Broca. È chiaro, uno se lo aspetta, perché l'area di Broca è un'area motoria, diciamo, e quindi è più probabile che ci siano errori dovuti a fonemi.

Errori di sintassi

Colpiscono sia la produzione del linguaggio che la percezione. Sono prevalenti dopo lesioni anteriori, cioè a livello sempre di Broca. E questo si trova in varie lingue, anche se hanno regole sintattiche diverse: non ha importanza.

Invece i **deficit semantici,** cioè del significato delle parole, delle frasi, sono prevalenti dopo lesioni posteriori, quindi di Wernicke. E, come dicevo, colpiscono sia il linguaggio orale che scritto e danno quindi problemi sia nella scrittura che nella lettura. Ma la scrittura, nel Broca, è un deficit diverso che nel Wernicke, perché nel Broca sono più del tipo frasi sconnesse, invece nel Wernicke sono più di tipo semantico- funzionale, e in più non leggono.

Il linguaggio si studia in vari modi: non solo studiando i pazienti e i loro disturbi, ma anche elettrofisiologicamente ci sono studi in cui, per esempio, nel paziente che sta per andare incontro alla rimozione chirurgica, si fa un mappaggio rapido da sveglio (voi sapete che il cervello non duole). Quando viene anestetizzato per rimuove l'osso del cranio, poi quando uno tocca, il cervello non sente nulla e allora quando c'è un dubbio, per esempio, sull'estensione della rimozione del tumore, il neurochirurgo vuole sapere quali sono le aree sensibili al linguaggio, in modo da togliere il meno possibile in quelle aree lì. Naturalmente c'è variabilità tra paziente e paziente, quindi viene fatto parlare il paziente, vengono stimolate con degli elettrodi zone diverse, e si segnano quelli in cui la stimolazione interrompe il linguaggio. Il chirurgo sa che, se possibile, li deve andarci un po' più tranquillo, perché sono aree la cui lesione farebbe un danno al linguaggio

Poi ci sono tutti gli studi dell'imaging come la risonanza magnetica funzionale, che hanno confermato la distribuzione delle aree di Broca e di Wernike. Però si non si vede un'immagine netta. Cioè, quando voi parlate non si attiva solo l'area di Broca, si attivano aree più ampie, e quindi, diciamo, non sono studi proprio precisi.

Poi ci sono gli studi con i potenziali evocati e si vede, per esempio, che ci sono componenti anche molto lente. Nella slide è indicata la latenza, dal momento in cui si presenta la frase (scritta o udita). Si vede che, se ci sono delle anomalie semantiche, per esempio "il cane saltava sul treno in corsa", cosa strana, si vede che quando c'è l'anomalia ci sono delle onde caratteristiche che indicano che il soggetto ha rivelato l'anomalia (rispetto alla frase "il cane saltava oltre la siepe", che sarebbe una frase molto più normale, ndr).

Nell'area posteriore temporale di sinistra, l'anomalia semantica viene avvertita molto di più rispetto alla destra e rispetto alle aree più anteriori. Quindi ci sono studi sui potenziali evocati, per esempio.

Qui c'è il problema dell'apprendimento orale e scritto. Io ve lo lascio però insomma non mi ci posso fermare. Ci sono degli stadi, modelli in quattro stadi indipendenti:

1) **stadio logografico**: prima di andare a scuola, il bambino riconosce e legge alcune parole in modo globale, perché contengono lettere che ha imparato a conoscere, ma non ha conoscenze né ortografiche né fonologiche

2) **stadio alfabetico**: impara a discriminare le varie lettere

3) **stadio ortografico**

4) **stadio lessicale.**

Accenniamo ora ai disturbi di lettura, che sono un tema estremamente importante. Voi sapete che la percentuale di dislessici è assolutamente rilevante, negli ultimi decenni si è data molta più importanza a questo fenomeno rispetto a prima, perché si diceva che la **dislessia**, che è definita come un deficit di lettura in soggetti di normale intelligenza e senza altri disturbi neurologici (in pratica il bambino che mentre comincia a imparare è più lento degli altri nell'imparare a leggere. È normalissimo, ma ha questo problema.) e si diceva che era tipico delle lingue irregolari tipo l'inglese, dove ci sono differenze tra l'ortografia e la pronuncia, mentre tipo l'italiano è molto più regolare tranne le differenze tipo pèsca e pèsca.

Invece si è visto che, se si studia bene il fenomeno, c'è un numero notevole di dislessici anche tra i parlanti la lingua italiana e spagnola. È molto importante nella scuola, perché bisogna evitare che uno sia considerato un po' ritardato, mentre invece è perfettamente normale e ha soltanto difficoltà a leggere. Naturalmente la dislessia può essere acquisita ma quella è dovuta a un deficit dopo lesione, un'afasia per esempio, e poi c'è invece quella chiamata congenita (ovvero soggetti che non hanno alcuna lesione celebrale congenita, però leggono male). E questa può essere di due tipi: **superficiale** e **profonda**.

Per arrivare a quella **profonda**, bisogna fare un accenno a un modello di lettura: quando voi avete una lettera o una parola, questa può essere pronunciata o scritta.

Parola scritta: prima deve essere decodificata, è un insieme di segnetti strani, ci deve essere una codifica ortografica. Il bambino, o chiunque, deve capire che quell'affarino è una a , una b, ecc.

A questo punto si aprono due vie. Una è quella dei soggetti che hanno imparato a leggere: c'è un'immediata attivazione automatica della forma visiva della parola, cioè quando voi vedete la parola scritta "C A N E", immediatamente selezionate il lessico "cane" e attivate il significato, il lemma e il concetto. Quindi avete letto la parola cane e sapete cosa vuol dire cane. Questo è il lettore esperto.

Però, durante l'apprendimento, o nei pazienti con un certo tipo di dislessia, c'è una codifica forward dell'input. Cioè il soggetto si basa non più sull'attivazione mediata dalla forma visiva della parola, ma sul suono "cane" e quindi va ad attivare la forma uditiva della parola e da qui in poi arriva la stessa selezione lessicale e attivazione del lemma. La via è la stessa di prima, però con una differenza: il processo è chiaramente molto più efficiente, molto più rapido, con l'attivazione della forma visiva. Quando c'è una parola pronunciata, ovviamente la via attivata è quella fonologica

Nella **dislessia superficiale**, c’è un danno della via diretta, cioè di quella visiva, dell’attivazione automatica, che è quella più usata nella lettura veloce. Questi soggetti hanno problemi con parole diverse che hanno lo stesso suono, perchè chiaramente loro fanno subito la codifica fonologica e se due parole hanno lo stesso suono, non sanno distinguerle. In inglese ci sono varie parole così.

La **dislessia fonologica** è il contrario: i pazienti hanno problemi ad entrare nella via fonologica e quindi hanno problemi con parole nuove o non-parole, perché chiaramente non sanno come si pronunciano. Quindi la via visiva gli va bene ma non hanno la codifica fonologica. Quando c’è una parola nuova, come quando uno legge una parola inglese e non sa come si pronuncia, o anche con le cosiddette non-parole, tipo cone, e altre che potete fare.

Le non-parole si distinguono in legali e non legali:

- cone, per esempio, è una parola che non significa niente, ma è legale, segue le regole fonologiche dell’italiano,

- mtgp, invece, non è legale, perché non segue le leggi fonologiche, e questo crea ulteriori problemi che non vi sto a dire.

Quindi la dislessia cosiddetta congenita riguarda la capacità di leggere e scrivere in modo corretto e fluente. Per un bambino che si sviluppa normalmente, sono atti semplici e automatici, ma per circa un milione e mezzo di persone in Italia, il problema sussiste.

Il dislessico superficiale tende a leggere fonologicamente, invece il dislessico fonologico tende a leggere solo visivamente. Ci sono, naturalmente, un sacco di teorie neurali sulla genesi della dislessia, ma se vi dovessi dire che al giorno d’oggi c’è una teoria che spiega tutto, sbaglierei.

Diciamo che ci sono delle anomalie in certi dislessici, per esempio hanno i centri del linguaggio meno sviluppati (però non hanno problemi nella comprensione, è solo un problema di scrittura e lettura). Quindi diciamo che ci sono tante ipotesi ma non c’è una spiegazione.

L’**AGRAFIA** ha problemi simili alla dislessia, a cui spesso è associata. Può essere anche però indipendente.

Brevemente qualcosa sulle lingue non indoeuropee. È interessante che per esempio in Giappone ci sono due sistemi, il Kana che è sillabico e che quindi è un po’ simile concettualmente ai nostri: ha delle sillabe diversissime dalle nostre che però corrispondono a un suono. Poi però i giapponesi hanno anche un sistema idiografico, molto creativo diciamo, in cui ci sono praticamente delle figurine con un significato ben preciso: non sono semplici sillabe. La patologia può colpire indipendentemente il Kana e il KANJI, cioè ci può essere un’afasia per chi parla il Kana o viceversa. Il Kana attiva più che altro le regioni temporali superiori e il Kanji attiva le regioni temporali ventrali.

Poi c’è il linguaggio dei segni, che è una cosa di estremo interesse, un linguaggio che ha tutte le caratteristiche di un linguaggio normale: ha una sintassi e una fonologia. Solo che invece di essere definiti in modo temporale, la sintassi e la fonologia sono definiti spazialmente. Per esempio la stessa posizione della mano quando è a livelli diversi ha significati diversi: per esempio, estate, brutto (un aggettivo), secco (un altro aggettivo). Naturalmente i linguaggi dei segni cambiano per le varie lingue, non c’è un linguaggio dei segni uguale in tutto il mondo: c’è un linguaggio dei segni Americano, Italiano, ecc. Infatti qualche anno fa mi invitarono ad andare ad un congresso sul linguaggio dei segni qui a Verona e fu un’esperienza interessantissima. I relatori erano sordomuti e

usavano il linguaggio dei segni: c'era il relatore italiano cha parlava il linguaggio dei segni italiano, il relatore americano, che traduceva con il linguaggio dei segni americano, poi c'era il relatore normoparlante che traduceva nel linguaggio corrente. Poi c'erano tutti i problemi che io non mi ero mai posto, cioè chi usa il linguaggio dei segni in Italia ha grossi problemi, perché per esempio se deve denunciare qualcosa alla polizia, se va dalla polizia nessuno lo capisce. In Italia si tende al sistema vocale, cioè ad usare quei pochi suoni che uno ancora ha, e anche a guardare il movimento delle labbra. Però, secondo questi esperti, questo è un linguaggio molto meno ricco del linguaggio dei segni, che invece ha una complessità notevole. Vedete che ha la sintassi, oltre che a fonologia, per esempio le parole sono associate a particolari gesti, si può dare l'inflessione, del tipo il gesto del dare può essere diverso per dire dare, dare a ciascuno, dare a ciascuno in turno. ASL = American Sign Language (linguaggio dei segni americano). È interessante il fatto che l'afasia, quando colpisce anteriormente, come nella Broca del parlante, ci sono scarsità di segni, manca l'inflessione ed è difficile segnalare. Mentre con il danno posteriore, invece, i segni sono fluenti, come nel Wernicke, ma quello che viene segnato non ha senso. Quindi l'organizzazione linguistica è qualcosa di più generale, che non dipende dal fatto che uno usa il linguaggio parlato o quello simbolico, cioè i concetti sono sempre quelli.

E l'emisfero destro che cosa fa? Sta li buono a far niente? Si, nel linguaggio l'emisfero destro non fa niente, tranne che si occupa degli aspetti prosodici, cioè la forma dell'intonazione della voce, quello che distingue la voce mia dalla sua, quello che permette di capire se una frase è interrogativa o assertiva, se uno fa lo spiritoso oppure no, e in effetti i pazienti con lesione destra hanno un linguaggio pressoché normale (capiscono, parlano, non ci sono problemi) però tendono ad avere, quando hanno danno destro anteriore, un linguaggio monotono, aprosodico; con danno posteriore sono loro che non rilevano la prosodia negli altri, tendono ad apprezzare lo spirito del discorso, e tendono a non capire l'umorismo. Comunque questi pazienti, ripeto, non hanno difetti di linguaggio, però hanno difetti prosodici, con tutte le caratteristiche che vi dicevo.

Ora c'è il problema dei primati non umani. Non è solo una questione di curiosità, il capire cosa fanno loro. Gli uccelli hanno linguaggi stereotipati. Hanno una produzione canora molto variegata, bellissima, però li usano in modo stereotipato, come uno che schiaccia il bottone del registratore. La caratteristica del nostro linguaggio è l'elasticità: voi la stessa cosa la potete dire in tanti modi, invece certe scimmie, per esempio i macachi, hanno tanti linguaggi, però stereotipati. Per vedere se i grossi primati, per esempio gli scimpanzé, hanno un linguaggio, si è provato ad insegnargli a pronunciare parole, però la posizione delle cavità nasali, del palato molle, della laringe, nell'uomo e nella scimmia, sono diverse, quindi i suoni sono diversi. Fra l'altro si è visto, nell'evoluzione, che, tra l'uomo di Neanderthal e quello normale, c'è stato un abbassamento della laringe che ha facilitato la produzione di suoni ma ha reso più pericoloso il deglutire.

In altre parole, in termini evolutivi, l'aumentare un po' il rischio di soffocamento con il cibo, mettendo la laringe in una posizione più problematica, doveva valer la pena, perché ha facilitato l'uso del linguaggio. Questo abbassamento della laringe c'è anche tra il neonato e l'adulto.

Un grande studioso del linguaggio, Liebermann, dice che lo sviluppo prevalente del linguaggio è stato 150.000 anni fa con la discesa nella gola della laringe e l'uomo moderno invece ha una faringe più allungata, che è un migliore repertorio di suoni linguistici.

VIDEO - Alcuni babbuini di quelli non antropomorfi hanno dei linguaggi molto buffi che somigliano un po' ai nostri. Sembra di sentire persone umane che parlano alla distanza. È molto buffo. Prima del fischio si sente "eh ah eh".

Il secondo metodo è stato quello di usare il linguaggio dei segni. Sembra una cosa abbastanza logica da fare, ma anche quello ha dei problemi. Perché, chiaramente, questi animali le mani e le braccia le usano anche per camminare, per arrampicarsi, quindi la loro capacità di muoversi e fare gesti è anche troppo ricca, quindi ha avuto un successo moderato.

Il metodo che sta avendo più successo (sono studi ancora in corso) è quello dei simboli. Si insegna all'animale a comporre e capire frasi. Lui impara che, mettendo un certo simbolo, significa che "vuole una mela", per esempio. Compongono delle frasi e, per esempio, hanno imparato vari segni. Allora uno potrebbe chiedersi: "Che differenza c'è con l'apprendimento skinneriano?" Voi sapete che gli animali, se premiati in maniera giusta, imparano varie cose. Loro imparano ad usare in "maniera intercambiata" questi simboli, non in modo stereotipato. Con la tecnologia moderna si sono costruite delle specie di tastiere piene di simboli (lexigrammi: figurine, simboli, ecc) che sono tanti ed è quindi difficile che uno se li impari a memoria. L'animale risponde a delle domande usando questi lexigrammi.

Nella slide si vede un bambino con uno scimpanzé: i due sono fratelli, non sono nati da una stessa madre e uno stesso padre, però sono cresciuti insieme. Cioè gli studiosi di queste cose, marito e moglie, hanno allevato uno scimpanzé e loro figlio insieme. Questo scimpanzé, Kanzi, fu studiato insieme a un bambino umano. Dovevano usare lexigrammi per rispondere a domande diverse, circa 600 frasi: bambino e scimpanzé avevano un modo diverso di strutturare le frasi sintatticamente, ma il livello di comprensione era simile.

Kanzi e sua sorella hanno identificato facilmente dozzine di parole e lei andava in giro con un lexigramma, a "mo' di ipad", e comunicava all'accompagnatore "voglio fare un fuoco in campeggio" ecc ecc.. Poi insomma, fa un sacco di cose. Il problema di questi scimpanzé, come Kanzi, è che ad un certo punto il fratellino umano è andato all'asilo e poi a scuola, KANZI NO…NON CI SONO SCUOLE PER SCIMMIE!

Questo vuol dire che la struttura di qualcosa di simile al linguaggio c'è, anche al di fuori dell'essere umano.Altri studiosi, tipo Bremac, dicono che quello di questi animali non è un vero e proprio linguaggio, perché non è abbastanza plastico. Gli uomini invece possono fare frasi lunghissimme, ricorsive (cioè esprimere le cose in modo diverso), loro no. Per cui il discorso è ancora aperto.

Chiaramente, nessuno vuol dire che sono uguali agli esseri umani, però è interessante, per capire la struttura del linguaggio, che ci sono delle somiglianze. Infatti, il cervello delle grosse scimmie, non è molto diverso da quello di noi umani. In certi casi è più piccolo, però la struttura è molto simile.

Le lesioni nell'area di Wernicke possono produrre difficoltà anche nelle operazioni aritmetiche, per esempio uno sostituisce un'operazione con un'altra, sottrae invece di aggiugere, ecc. In genere sono lesioni parietali sinistre, SEMPRE NELL'EMISFERO SINISTRO!

APRASSIA

È l'incapacità di eseguire movimenti di una certa complessità A COMANDO, in assenza di paralisi e disturbi sensoriali. "A comando" è un'espressione della vecchia neurologia e vuol dire che il movimento spontaneo c'è.

Cioè, se gli lancio una bottiglietta d'acqua, lui la prende, non è paralizzato, né ha disturbi cerebellari, quindi la prende. Però, se io gli chiedo "che movimento si fa per fare il segno della croce"o "fai il saluto militare", anche roba semplice, questi pazienti non lo sanno fare. Per non parlare di quelli più complessi. Quindi c'è una dissociazione tra i movimenti spontanei, che sono

conservati, e i movimenti invece “a comando” che non lo sono.Per esempio, quando si alza la mattina, si lava i denti, ma se io gli chiedo di farmi il movimento che si fa quando ci si lava i denti, non me lo sa fare.

È una cosa complessa, non è un semplice difetto motorio. Non è di tipo motorio né sensoriale. Bisogna pensare, quando si fa un gesto, che è ben diverso dal movimento spontaneo. Il gesto è qualcosa di complesso, si deve selezionare la sequenza degli atti, controllarne lo svolgimento. Se io voglio andare a prendere quel microfono, devo pianificare il movimento, se uno invece me lo butta io lo afferro in maniera spontanea, non ho bisogno di pianificare il movimento.

Quindi le aprassie si possono distinguere secondo due criteri:

1) A seconda dell’arto colpito

2) A seconda del compito che viene colpito

Ci sono poi due modelli eziologici di aprassia che vedremo fra un attimo.

Quando si parla di movimenti degli arti, si sa che questi movimenti sono molti. La gesticolazione, per esempio, si fa molto in Italia. Noi siamo famosi nel mondo, perché quando si parla si gesticola. Tra l’altro si è visto, con studi appositi, che quando si parla si gesticola di più con la mano destra, perché probabilmente c’è un’attivazione dell’emisfero sinistro, quindi è più facile che uno gesticoli con la mano destra che con la mano sinistra. Spontaneamente, è chiaro. Infatti se si tiene in mano qualcosa tipo un microfono, la gestualità cambia. Gli studi sono stati fatti da osservatori esterni, guardando attraverso vetrine, gente che parlava al ristorante senza sapere di essere osservata. Si vide che gesticolavano di più con la destra che con la sinistra.

Ci sono gesti cosiddetti <u>intransitivi</u>, che non si esplicano su un oggetto (tipo afferrare la bottiglia). Sono gesti simbolici, senza significato. In Italia tra l’altro abbiamo tanti gesti simbolici che in molti altri paesi non hanno. L’aprassia quindi è una sindrome da danno all’emisfero sinistro, sia ben chiaro.

C’è un’unica eccezione di aprassia a destra: la vedremo dopo.

Naturalmente dipende dal tipo di aprassia: per esempio un’aprassia degli arti viene colpita da lesioni in zona prevalentemente parietale sinistra, l’aprassia bucco-facciale, invece, riguarda aree che si sovrappongono a quelle di Broca.

Ora, questo signore, neurologo agli inizi del 900, vissuto fino a pochi anni fa, basa la spiegazione dell’aprassia sull’esistenza di un centro mai identificato, nell’emisfero sinistro postero parietale, dove secondo lui sono depositati le memorie dei comandi motori e delle rispettive sensazioni propriocettive che servono ai gesti. Non all’atto motorio semplice, non al tono muscolare della contrazione, ma proprio all’organizzazione del gesto.

Ora, il problema è che, questo centro, è a sinistra, però presiede alla gestualità di entrambi gli arti. (si sta parlando della aprassia degli arti, che è quella più interessante). Quindi cosa vuol dire? Vuol dire che le informazioni che escono di qui non hanno problemi a raggiungere la corteccia motoria dello stesso lato e quindi guidare la mano destra, ma per guidare la mano sinistra devono passare attraverso il corpo calloso e questo spiega la **aprassia callosale**. Questo lo aveva già intuito lui.

Se io dico “toccati il naso”, l’area di Wernicke interpreta, manda a questo centro prassico, il quale poi guida le due mani. Guida facilmente quella dallo stesso lato, e attraverso il corpo calloso quella dell’altro lato.

Quindi questa aprassia è caratterizzata da questa dissociazione automatica volontaria. Durante la vita quotidiana il paziente aprassico non ne risente particolarmente, ma quando si trova in una situazione non abitudinaria, durante un test, affiora questo deficit. Lo stesso gesto della signora che va la mattina a messa si fa il segno della croce. Quando però viene testata dal neuropsichiatra e gli chiede di fare il segno della croce, non lo sa fare. Il vecchio militare che vede un ex commilitone per la strada gli fa il saluto militare, ma se gli viene chiesto di farlo durante un test, non lo sa fare.

Nell’ambito dell’aprassia ci sono due forme:

1) **aprassia ideativa**

2) **aprassia ideomotoria.**

Diciamo subito che l’aprassia ideomotoria è quella di gran lunga più studiata. L’aprassia ideativa è un po’ più misteriosa e, secondo alcuni, è un aspetto più grave di quella ideomotoria. Comunque, per ragioni didattiche, le vediamo tutte e due. Questa classificazione è basata sul livello di deficit.

Il settore corporeo colpito che più ci interessa sono gli arti, ma possono essere anche il tronco o il bucco-facciale.

L’**IDEOMOTORIA** è l’incapacità di tradurre un programma motorio che ha in mente (e questo è importante). Il soggetto sa cosa deve fare, il problema è che non sa **COME** lo deve fare. Cioè se io gli chiedo di fare il gesto, lui lo sa fare, ma se gli chiedo di farlo non ci riesce. Se lo vede fatto da altri lo riconosce, perché lui lo sa, c’ha il modello mentale in testa di cosa deve fare, quindi è mantenuta l’idea ma c’è un difetto di esecuzione. Questa è l’aprassia ideomotoria. Quindi la valutazione si può fare con la richiesta verbale, ma qui c’è il problema che, siccome è una sindrome dell’emisfero sinistro, c’è la possibilità che questo sia afasico e anche aprassico, quindi la cosa migliore non è richiederglielo verbalmente, ma farglielo vedere, cioè fare il gesto e il paziente lo deve imitare.

Questi gesti sono stati standardizzati da un grande neuropsicologo italiano, De Renzi, conosciuto in tutto il mondo. Nelle slide trovate tutta una lista che comprende prove preliminari per escludere la paralisi o l’emiparalisi (gli si fa per esempio alzare il braccio), poi ci sono movimenti con le dita oppure della mano e dell’arto. Sono standardizzati, si da un punteggio. Si fanno gesti transitivi, in cui si deve manipolare un oggetto, gesti intransitivi e sequenze arbitrarie.

L’**IDEATIVA** invece è caratterizzata dal fatto che loro hanno perso la rappresentazione mentale del gesto, cioè non sanno **COSA** sia, quindi non riconoscono neanche un gesto fatto da altri. Quindi è un difetto d’ideazione, più grave. Somiglia un po’ alla Wernicke rispetto all’afasia di Broca: cioè, non sanno che cos’è questo gesto.

Per avere una diagnosi di APRASSIA IDEATIVA bisogna

1) escludere che il paziente sia demente

2) escludere che non abbia agnosia (cioè che non riconosca gli oggetti)

3) che è forse la cosa più impegnativa, escludere una forma grave di aprassia ideomotoria.

Quindi, in genere, si fanno dei test un po' più complicati di quelli per l'aprassia ideomotoria, in cui si fanno fare gesti complessi: preparare lettere e imbucarle, preparare il caffè, accendere la candela. Per esempio il paziente che ha a disposizione una candela e un fiammifero, si rende conto che il fiammifero va acceso, ma lo sfrega sulla candela…

Questi pazienti hanno la cosiddetta PARAPRASSIA, sono perplessi, omettono dei passaggi, fanno errori di localizzazione, uso erroneo, errori di sequenza e così via. Per esempio se uno deve fare la pantomima di come si gira lo zucchero nella tazza, non imita il gesto del "girare il cucchiaino", ma usa il suo dito indice come cucchiaino.

APPRASSIA ORALE BUCCO-FACCIALE

Al paziente viene chiesto di eseguire su richiesta le azioni di : fischiare, succhiare, schioccare la lingua. E viene riscontrata una dissociazione: quando mangia va tutto bene, deglutisce bene e muove la lingua bene, ma quando c'è la richiesta dell'esaminatore non ci riesce. I gesti richiesti sono soffiare, fischiare, fare la pernacchia, dare un bacio, aprire a schiocco la bocca…

APRASSIA COSTRUTTIVA

Quando voi avete tipo il domino, giochi di disegno, puzzle, questi pazienti non riescono a farli. Ciò è spesso dovuto a lesioni parietali DESTRE. Può essere dovuta a lesione sinistra, dove ha l'aspetto di semplificare la configurazione, ridurre i dettagli, ma conserva la disposizione spaziale originale. Invece nella lesione destra l'orientamento del disegno è sbagliato.

Nella slide si vede che se devono ricopiare una figura, il paziente con aprassia costruttiva sinistra la fa male però mantiene la struttura, il modello c'è. Invece nel disegno del paziente con aprassia costruttiva da lesione destra, il modello si perde. Il paziente con neglect, nella stessa situazione, farebbe omissione della parte sinistra.

Nella figura con 18 elementi, si chiede al paziente di copiarla, o di disegnarla "a memoria". I punti sono tutti numerati in maniera tale che il teststista può segnare quelli che ha fatto bene e quelli che ha fatto male. Si vede che nel paziente con aprassia costruttiva la figura è sovvertita, non è più la stessa solo la "faccina" se la ricordano tutti.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 22/5/2013 (2)

Fisiologia II e psicologia – 2 ora

22/05/2013

Sbobinatore: Ilaria Vecchietti

Revisore: Marta Fraccaro

RICONOSCIMENTO DEGLI OGGETTI

Nell'elaborazione della formazione visiva ci sono due sistemi corticali (ai quali se ne aggiunge un altro) che sono:

- la **VIA DORSALE** per l'elaborazione isospaziale e che coinvolge la corteccia parietale posteriore
- la **VIA VENTRALE** che coinvolge la corteccia infratemporale e che riguarda la percezione della forma e degli oggetti.

Tutte e due convergono poi nei lobi frontali.

Si è fatta poi un'altra distinzione nell'ambito della dorsale dove c'è anche un sistema puramente per l'AZIONE e uno per l'ISOSPAZIALITA' .

Ricordando velocemente le **caratteristiche delle cellule nel sistema ventrale**:

- non rispondono a configurazioni spaziali, come ad esempio all'orientamento,
- hanno campi ricettivi grandi,
- sono attivate da forme specifiche
- sono sensibili al colore.

Rispondono quindi ad attributi più complessi e i campi ricettivi sono tali da comprendere porzioni grandi del campo visivo: quindi si perde nel ventrale l'isotopia e si guadagna nella specificità della forma. Queste aree sono presenti nell'infratemporale.

Vediamo nella scimmia che ci sono cellule che rispondono selettivamente ai volti e la stessa cosa vale per il neonato che mostra risposte decise quando visualizza volti veridici rispetto all'uguale configurazione di punti neri e bianchi ma che non formano un attributo fisiognomico.

Le cellule del sistema ventrale presentano invarianza di forma. Se si ha una zampa messa nelle varie posizioni, esse rispondono lo stesso, mentre nelle aree primarie sono fondamentali i contorni e l'orientamento.

Attraverso metodi di risonanza magnetica funzionale si usa la logica del **paradigma di attenuazione**, ovvero: se voi per es. ripetete continuamente la presentazione di uno stimolo a un soggetto in uno scan che risponde a una foto, in questo caso di una mela, vedete che presentando continuamente la stessa foto la risposta piano piano diminuisce. Quando si cambia oggetto, la risposta riprende. La zona che state studiando è quindi specifica per la presentazione di quell'oggetto ovvero **si abitua** alla presentazione ripetuta del medesimo oggetto.

Questa logica dell'attenuazione permette di vedere quanto sia specifica l'organizzazione delle cortecce del sistema ventrale(cioè le aree visive prevalentemente del lobo temporale e alcune dell'occipitale non primarie).

Slide - Regioni cerebrali implicate nel riconoscimento degli oggetti

Le varie aree sono importanti per riconoscere varie cose ad es.:

- § l'area fusiforme è specifica per il riconoscimento dei volti
- § l'area extrastriata è importante per il riconoscimento dei settori corporei esclusa la faccia
- § la paraippocampale per i luoghi dell'ambiente e cosi via…

Il sistema ventrale è quindi ricco di aree per il riconoscimento di vari aspetti e oggetti.

Si tratta di capire come funzionano questi fenomeni di riconoscimento, ci sono 2 ipotesi

- Specificità funzionale: si può pensare che ci siano delle organizzazioni funzionali specifiche per ciascuna regione, ovvero ciascuna area serve a qualcosa di diverso
- Organizzazione distribuita: si può ipotizzare che ampie zone siano coinvolte e la distribuzione dell'attività attraverso le varie aree vada a definire l'oggetto.

Slide - AGNOSIE

Quando ci sono disturbi del sistema ventrale si può parlare di una sindrome neuropsicologica detta AGNOSIA, ovvero incapacità di riconoscere oggetti /volti in assenza di problemi visivi o difetti sensoriali e motori.

I pazienti ci vedono o sentono benissimo, ma non riconoscono quello che vedono o sentono o anche toccano.

Le agnosie sono in genere o visive o uditive o tattili e difficilmente sono globali ovvero riguardano tutte le modalità.

Il paziente non riconosce l'oggetto ma lo sa descrivere nelle sue caratteristiche, quindi si ha una discrepanza tra la percezione normale e il significato che non c 'è.

Per esempio una paziente agnosica con agnosia visiva vede questo mazzo di chiavi ma non sa definirlo, poi lo prende in mano e capisce cos'è. (Per il paziente con perdita di memoria o demente che lo veda o che lo prenda in mano non fa alcuna differenza).

Fu Freud a coniare il termine "agnosia"(a-privativo e verbo "gnosco" che significa conoscere).

Le agnosie sono selettive per modalità, ma anche per gli stimoli. Ci può essere agnosia per oggetti, facce, colori, parole, movimento.

TIPI DI AGNOSIE

La più semplice è l'agnosia APPERCETTIVA, (mancanza di conoscenza). I pazienti sono incapaci di formare un percetto, di riconoscere un oggetto e discriminarlo tra gli altri. Se ad es. fate copiare un disegno di un oggetto non ve lo copiano bene, fanno cose incomprensibili e del tutto dissociate dal significato.

Mentre nell’agnosia ASSOCIATIVA il difetto è maggiore. Il paziente riesce a copiare anche bene l’oggetto ma non è in grado di spiegare cosa è, cosa rappresenta il disegno.

Tutti e due i pazienti sono accomunati dal fatto di non sapere cos’è l’oggetto solo che uno riesce a copiare il disegno e l'altro non ne è in grado.

Al paziente si fa disegnare perché questo è l’unico modo per capire come egli veda qualcosa. Lo si fa disegnare a copia o a memoria:

Se al paziente **agnosico appercettivo** viene richiesto di disegnare qualcosa a memoria questo lo fa bene. Questo paziente perciò ha il “concetto” ma quando vede l’oggetto davanti o disegnato non lo sa riconoscere.

Nell’**agnosia associativa** invece il paziente fa l’inverso: copia bene l’immagine mostrata, ma non ha la minima idea di come sia fatto quell’oggetto a memoria.

Un altro test che si può fare è ad esempio quello di far riconoscere figure incomplete: il paziente deve riconoscere l’oggetto a partire da uno sketch molto primitivo, pian piano gli si mostra un po’ di più per verificare i gradi di compromissione (un soggetto normale al secondo, terzo indizio capisce che figura è un agnosico può arrivare a non riuscire a indovinarlo nemmeno a figura completa).

Nell’agnosico associativo c’è poi difficoltà di individuare figure nello sfondo (segregazione figura sfondo) e problemi di categorizzazione semantica e questo lo si può verificare tramite test del “quale di questi oggetti è il più simile a quest’altro?” (NB: Non ci sono problemi linguistici: in un’altra modalità sensoriale il nome di un oggetto viene subito in mente).

Slide – Sede della lesione e segg.

Le lesioni scatenanti queste agnosie si verificano appunto nel sistema ventrale occipito-temporale:

nella agnosia **appercettiva** tendono ad essere più vicino **all’occipitale**

nella **associativa** verso il temporale.

Altri test che si possono proporre sono ad es. il test della **prospettiva insolita** ovvero far riconoscere un oggetto dalla prospettiva più comune e poi da una prospettiva inusuale. Nel primo caso lo riconoscono e nel secondo no.

Oppure ci sono i **test sulle ombre**, e anche qui i pazienti non riescono a capire di che oggetto si tratti guardando la sua ombra.

Le agnosie sono spesso dovute ad avvelenamenti da ossido di carbonio o ad anossie da arresto cardiaco con mancata ossigenazione cerebrale. Le lesioni non sono demarcate come nell’ictus, ma più diffuse e le più gravi sono bilaterali. Possono però essere anche prevalentemente a destra o a sinistra e presentare quindi delle differenze nei sintomi. Se c’è un cattivo risultato nel test delle prospettive insolite i pazienti di solito presentano un danno emisferico destro più posteriore, mentre nei pazienti con danni a destra in posizione più anteriore o di danno a sinistra la percentuale di risposte corrette è più o meno normale. Nel test delle ombre più o meno è lo stesso.

Nel riconoscimento degli oggetti la componente di base visiva è bilaterale, ma la categorizzazione percettiva, puramente visiva, è prevalentemente dell'emisfero destro: quindi **lesione nell'emisfero destro** provoca **agnosia appercettiva.**

La categorizzazione semantica inceve è a livello dell'emisfero sinistro e quindi **lesione a sinistra** provoca agnosia prevalentemente **associativa** con problemi di categorizzazione semantica.

Poi ci sono le agnosie specifiche. Esempio: se avete una lesione nella zona del fusiforme avrete una prosopagnosia (incapacità di riconoscere volti), in un'altra area vicina sarà per gli oggetti, in un'altra ancora per i colori (che può essere discriminata dal daltonismo con test specifici).

Inoltre son da distinguere anche **l'acromatopsia** che è invece una difficoltà nella percezione del colore: ad esempio i pazienti in questo caso distinguono il rosso dal blu, ma non riescono a distinguere le gradazioni di colore.

PROSOPAGNOSIA

Nella prosopagnosia (che è la più studiata) i pazienti possono riconoscere e descrivere una faccia disegnata ma non riconoscono i volti non capendo dal volto chi sia la persona, anche se la conoscono bene, come ad es. un parente. Il riconoscimento di un volto è una complessa funzione che implica tante abilità. Nei promagnosici la discriminazione tra faccia e oggetti è normale, come anche nei caratteri generali come ad esempio giovane o vecchio ma c'è il problema di non riconoscimento dei parenti, celebrità e così via. Ci sono varie aree coinvolte:

- la FFA (fusiform face area) area fusiforme che serve a identificare/percepire le caratteristiche del tipo "giovane"," vecchio"
- la OFA (orbital face area) serve per gli attributi fisiognomici
- la STS (supra temporal sulc) percepisce le espressioni (se uno ride o è corrucciato)
- aree legate all'aspetto emotivo della faccia, anche queste nel lobo temporale anteriore
- l'area orbitale per l'attrattività della faccia: vedere una faccia attraente serve come *reward* , come aspetto premiante

(Oltre alle aree ovviamente poi c'è l'aspetto legato alla voce nel riconoscere un volto.)

Se viene colpita più di un'area insieme diventa impossibile riconoscere volti conosciuti. In genere si tratta di lesioni bilaterali del giro occipito-temporale e del fascicolo longitudinale inferiore che mette in connessione la corteccia temporale con l'occipitale.

Slide – Riconoscimento dei volti

La percezione dei volti è particolare, avviene in modo configurale. Infatti se il volto viene invertito è molto difficile riconoscerlo .

Seguono slide che mostrano volti rovesciati di personaggi famosi (es. effetto Tatcher) NdR

Slide- Prove che la percezione delle facce è speciale

Anche i potenziali evocati dimostrano che c 'è una componente specifica per le facce, la N170. Se voi presentate un volto o degli oggetti, vedrete che per il volto si verifica questa enorme onda sia nell'emisfero sinistro sia nel destro, che invece non avviene alla vista di altre cose.

Se voi invertite le facce vedete che l'ampiezza dell'onda diventa molto minore invece se invertite oggetti che non siano visi, ad esempio delle macchine, o dei cani , l'ampiezza dell'onda non cambia… Tranne che per gli esperti di macchine, o di cani.

Infatti se fate vedere un animale ad un esperto di animali per lui si verificherà l'effetto di inversione come per la vista di un volto. Quindi questo effetto di inversione delle facce non accade tanto perché la faccia sia una cosa particolare di per sé, ma accade perché, sostanzialmente nella nostra vita vediamo migliaia di facce, siamo "esperti di facce" mentre non necessariamente lo siamo di animali.

Slide – Ruolo dell'expertise

Il ruolo dell'expertise è una ipotesi alternativa a quella delle facce come soggetto "unico"e "speciale". Secondo questo modello, le facce non hanno nulla di speciale, ma semplicemente alla vista di un viso conosciuto ho una percezione immediata, configurale mentre se vedo un viso sconosciuto, o rovesciato, faccio un'analisi punto a punto. L'inversione tende a disturbare l'analisi configurale.

In genere:

- **le regioni temporali posteriori sono quelle fisiognomiche**
- **le anteriori tendono a elaborare l'identità**
- **le regioni del solco temporale superiore elaborano gli aspetti dinamici delle facce e i segnali facciali di significato sociale**

E il modello dell'expertise indica che l'esperto di macchine, alla vista di macchine attiva le stesse aree che una persona non esperta attiva alla vista di volti conosciuti. Il punto quindi è che queste aree si attivano non le facce in quanto tali ma per tutte le volte in cui riesce un'elaborazione configurale.

Slide – Implicit recognition of faces

Un problema interessantissimo è quello dell'elaborazione implicita. Ci sono in quasi tutte le sindromi neuropsicologiche delle dissociazioni tra un riconoscimento non cosciente, senza che il paziente se ne renda conto, e il riconoscimento cosciente. Per es. usando la cosiddetta macchina della verità, ovvero un poligrafo, che misura la frequenza cardiaca, il respiro, il tono muscolare, la pressione ecc..(e per assunzione che quando uno mente questi parametri cambiano) si è visto e confermato che pazienti prosopagnosici di fronte a una faccia conosciuta, (es. della moglie) dicono di non sapere chi sia, ma mostrano comunque un'alterazione dei parametri misurati, come accade in chi mente, in un certo senso. Quindi si ha dissociazione tra quello che entra nel sistema (riconoscimento) e la mancata coscienza.

Slide - Prosopagnosia congenita

Oltre alla prosopagnosia acquisita, c'è la forma congenita ovvero presente alla nascita in assenza di lesioni.

Seguono un paio di slide che dice si ripetono per cui le salta (Ndr)

Slide – Il ruolo dell'expertise: i greebles

Il ruolo degli expertise è stato studiato in laboratorio con test che si avvalevano dei "gribbles", pupazzetti fatti in modo tale da essere molto simili, che variavano però in qualche dettaglio. Quando il paziente imparava a riconoscerli attivava le aree cerebrali del riconoscimento dei volti.

Seguono altre slide che si ripetono per cui le salta

Slide - ALTRE MODALITA' DI AGNOSIA

Il prof elenca molto velocemente altri sottotipi di agnosie:

Agnosia uditiva: è legata all'area vicino alla corteccia uditiva. Il concetto è sempre quello che non ci sono disturbi sensoriali ma non si è in grado di capire. Oppure si capiscono i concetti ma si può avere anche una agnosia nel discriminare i suoni verbali o non verbali.

Agnosia somatosensoriale: impossibilità a occhi bendati di discriminare forme di oggetti

Una forma particolare è **l'agnosia digitale**,rara. Il paziente non riesce a discriminare tra le varie dita (molto rara).

Agnosia legata a oggetti che si muovono: sempre rara, i pazienti presentano lesione all'area MT dove ci sono le cellule sensibili alla deviazione del movimento. Tendono a recepire male l'oggetto in movimento mentre quando è fermo lo riconoscono.

Slide – Dissociazione implicito-esplicito (Il prof descrive alcuni casi ed esperimenti)

Questo è un esempio di come la neuropsicologia ha fatto grandi progressi per un caso unico: il caso D.F.

DF è una ragazza giovane, scozzese che venne a vivere in Italia. Facendo la doccia, c'è stata una perdita di gas e subì un avvelenamento da monossido di carbonio. Ha sviluppato come conseguenza una agnosia molto grave, vista da molti neurologi. Essendo però originaria di St. Andrews dove c'è un'ottima università è stata anche vista da DAVID MILNER professore neuropsicologo di fama europea. La diagnosi è stata confermata come agnosia appercettiva da monossido di carbonio.

Ma Milner ha notato nella paziente una cosa molto particolare. DF infatti se sottoposta a un test puramente viso-spaziale, cioè per es. indicare l'orientamento di linee (questo viene fatto non solo con risposta verbale ma anche per imitazione) ha dimostrato di non percepire minimamente l'orientamento della linea indicatale (mentre nei soggetti di controllo il compito è facile e l'errore non c'è).

Quando però il compito cambia un po', cioè quando le si chiede ad es. di immaginare di impostare una lettera nella buca (posting task), ovvero di simulare l'atto viso-motorio, lo fa bene.

Questo fa capire come questo sia espressione di due sistemi: il matching percettivo non ha niente di motorio, il posting test invece sì: quindi il sistema dorsale nella paziente è corretto.

Sono stato fatti anche altri studi riguardo al sistema dorsale, che non è solo viso-spaziale ma anche viso-motorio :

Si fanno eseguire esperimenti a pazienti con led attaccati alle dita con cui si studia l'ampiezza del ***grip*** nel tempo, (quando uno va ad afferrare qualcosa) e si vede che ad es. quando viene chiesto a una paziente che cosa è un oggetto non lo sa ma se vai a misurare il *grip*, ovvero le si chiede di afferrare quell'oggetto questo è perfettamente adattato. Infatti nella vita di tutti i giorni la paziente non ha problemi ad afferrare ad es. l'olio o il sale se sa dove sono, ma non sa riconoscerli e discriminarli, e li confonde.

L'illusione di Embinghaus: l'illusione inganna l'occhio ma non la mano

Nei soggetti normali è stato misurato e si vede che se chiedete a un soggetto di andare a prendere e afferrare qualcosa che appare visivamente più grande o più piccolo di come è nella realtà (illusione ottica) si vede che il grip è uguale nelle due situazioni, sia che si prenda l'oggetto illusoriamente più grande o si prenda l'oggetto normale. L' illusione inganna l'occhio ma non la mano: ovvero si tratta di due sitemi diversi. L' illusione percettiva è a carico del sistema ventrale mentre il comportamento viso-motorio è a carico del dorsale. (La paziente infatti non vede la differenza però raggiunge in maniera uguale i due oggetti).

L'opposto dell'agnosia è **l'atassia ottica** , da lesione prevalentemente di destra. Qui i pazienti riconoscono gli oggetti ma non riescono ad afferrarli: se gli fate fare il test del posting della lettera vi fa esattamente il contrario. Vi fa il matching delle linee, ma non il posting.

Slide – Difetti Categoria – specifici nel riconoscimento degli oggetti

Poi nell'agnosia soprattutto in quella associativa ci sono quelle di categoria. Ad esempio i pazienti riescono a riconoscere oggetti viventi (animali- piante) ma non riescono con gli oggetti non viventi.

Salta le slide che seguono dicendo che ce le lascia(Ndr)

La sindrome di Balindt

E' una sindrome neurologica da lesioni bilaterali occipito- parietali dove si ha:

- § "simultanesia" cioè incapacità di vedere oggetti insieme
- § l'aprassia ottica motoria che riguarda il posizionamento degli occhi
- § l'atassia ottica che riguarda la posizione della mano.

A questo punto il prof. inizia l'argomento della coscienza che finirà alla prossima lezione(Ndr)

Slide – Contenuti di Coscienza

Quando si parla di coscienza in senso neurale bisogna distinguere tra "**livello di coscienza**", utilizzato in clinica (anestesia), cioè se l' individuo è sveglio o assonnato o addormentato o

comatoso, e poi ci sono i “**contenuti di coscienza**” in condizioni di normale veglia, cioè l’essere consapevoli di quello che si ha in testa. Sono due cose diverse con lo stesso nome.

Slide – C’è coscienza nello stato vegetativo?

Guardando da un punto di vista puramente scientifico il dibattito sul problema degli stati vegetativi , ci sono degli studi fatti in Inghilterra da Owen e pubblicati su Science su una paziente giovane che aveva avuto un trauma cranico, e a cui era stato diagnosticato un coma a stato vegetativo, ma aveva mantenuto un ciclo sonno-veglia quindi non uno stato gravissimo di coma.

L’idea di Owen fu quella di una risonanza funzionale e vide che comunicando alla paziente delle frasi verbalmente c‘era una stimolazione delle aree cerebrali del linguaggio quindi c‘era qualcosa. Ma le aree del linguaggio dell’essere umano sono talmente radicate che il fatto che si attivino può essere un fatto automatico. Per avere sicurezza che ci sia coscienza bisogna vedere se il paziente capisce.

Le venne allora chiesto di fare qualcosa, nel possibile. Le venne indicato a parole di immaginare di giocare a tennis, dato che era u’appassionata, o di muoversi dentro la propria casa. Nel primo caso si verificava attivazione dell’area SMA (Supplementary Motor Area) area motoria tipica di quando si immagina di compiere un’azione motoria e nel secondo caso dell’area paraippocampale. Queste attivazioni non possono essere dovute ad attivazioni automatiche. La paziente doveva aver capito cosa doveva fare e aveva un chiaro atto intenzionale immaginario. Sono studi importanti perché indicano uno dei criteri per poter stabilire se c’è coscienza in stato vegetativo: usare risonanza magnetica funzionale con questi accorgimenti.

C’è da dire che questa paziente qui era stata studiato 5 mesi dopo il trauma e dopo un po’ si riprese.

Sono stati fatti studi su pazienti più gravi che non hanno mai risposto.

Andando ai contenuti di coscienza, per introdurre l’argomento, si possono studiare paragonando lo stesso oggetto quando il paziente è cosciente di quello che vede e quando non lo è, per esempio negli “sleep of attention” quando si ha mancanza di attenzione ad es. mentre si guida e non si sta pensando a guidare ma a tuttaltro che rappresentano la differenza tra il contenuto e lo stimolo.

Es. Slide - Figura con facce nascoste formate da elementi di paesaggio: questo é un esempio di dissociazione tra contenuto di coscienza presente o assente di fronte allo stesso stimolo. Quindi si può fare uno studio in cui si paragona l’attività cerebrale nel vedere la scena del paesaggio prima e dopo che l’esaminatore abbia fatto notare le facce e quindi la differenza. Dal punto di vista retinico gli stimoli sono uguali, ma il concetto di “contenuto di coscienza” è il vederlo con la mente.

Queste dissociazioni si possono creare artificialmente nel soggetto normale presentando stimoli sottosoglia, la cosiddetta stimolazione subliminale. Effettivamente in condizione di laboratorio stimoli presentati molto rapidamente o a contrasto troppo basso quando al paziente viene chiesto di scegliere una delle due figure sceglie in buona parte dei casi (non sempre) quello presentato subliminalmente.

Un altro metodo è il mascheramento (backward masking o metacontrasto): se si presenta uno stimolo ad es. una lettera **A** e subito dopo, quando lo stimolo non c’è più si presentano dei ghirigori, il cosiddetto *noise* visivo, scegliendo l’intervallo giusto di presentazione si può eliminare la percezione del primo stimolo che viene mascherato a livello della memoria conscia .

E’ stato poi visto che se si mostrano i Landolt Trigg ovvero degli anelli con dei gap che dovrebbero essere similari a delle C, poi si mascherano e il soggetto deve indovinare dove erano i gap in certi casi il paziente indovina dove erano ovvero il mascheramento ha bloccato l’accesso alla visione conscia ma non ha bloccato l’incameramento incoscio e c’è quindi una dissociazione conscio-inconscio.

Nei pazienti cerebrolesi questa dissociazione è stata provocata dalla lesione.

Continueremo alla prossima lezione con il fenomeno del “blind sight”.

Lezione di Fisiologia II e psicologia del 23/5/2013 (1)

FISIOLOGIA II E PSICOLOGIA lezione 23 -5 - 2013

Prof: Chelazzi

Sbobinatore: Sara Parolini

Revisore: Viviana Framba

Il Prof inizia dicendo che farà una lezione veloce toccando i punti principali degli argomenti,quello che non riuscirà a dire c'è scritto sulle slide e dobbiamo guardarlo da soli da lì.

Dissociazioni conscio inconscio pg 295

Il prof si riferisce alle slide che nella lezione COSCIENZA vanno dalla 42 alla 74

Sono presenti in varie sindromi neuropsicologiche. Ne ha già parlato in precedenza:

-La macchina della verità nei pazienti prosopagnosici.

-Il fenomeno della casa in fiamme nel neglect

-La dissociazione percettivo motoria

-La memoria procedurale negli amnesici: caso di dissociazione perchè loro imparano a fare un compito ma non si ricordano di averlo fatto.

-Blind side negli emianoptici → il piu studiato

-Dissociazione nei pazienti split brain in cui è presentato qualcosa nell emicampo sx , ad esempio una parola, loro non la leggono, ma se devono scegliere un oggetto con mano la mano sx quindi quella dallo stesso lato dell'emisfero senza che sia coinvolto il linguaggio,vanno a scegliere quella giusta. Dunque è una dissociazione anche questa tra conscio e inconscio.

Prosopagnosia ---> (slide 46)già fatta

(slide 52)

Quando c'è lesione di V1 si ha cecità dell'emicampo visivo controlaterale → dobbiamo riguardarci le vie visive.

La lesione può colpire: pg 302 (slide 57)

-le radiazioni ottiche → cecità controlaterale

-il tratto ottico → cecità controlaterale.

-Il n.ottico → non c'è emianopsia ma cecità dell'occhio nella parte lesa. Il campo visivo resta monooculare ma completo.

-il chiasma → si interrompono le vie crociate della retina nasale, ciò corrisponde alle due metà del campo visivo temporale (che quindi risultano cieche Ndr) Si avrà quindi una emianopsia bitemporale (riferito al campo visivo) in cui mancano le due metà monoculari del capo visivo, che quindi risulta ristretto. Sono emianopsie eteronime.

Dal tratto ottico in poi invece le emianopsie sono omonime =che colpiscono stessa meta del campo visivo, cioè la retina temporale dell occhio ipsilaterale e la retina nasale dell occhio controlaterale. Quindi nella visione binoculare voi avete che l'emicampo ipsilaterale alla lesione è normale. Quello controlaterale alla lesione è cieco.

Tutti questi difetti vengono diagnisticati con mappaggio del campo visivo.

Le radiazioni ottiche si sventagliano e intersecano ampiamente,quindi la lesione a livello della radiazione non sarà completa e colpirà solo parte della radiazione,e quindi avrò una quadrtantopsia = parte del campo visivo sup. o inf. a seconda che siano colpite radiazione della parte alta che proiettano nella parte bassa del campo e viceversa.

Quando ci si avvicina alla corteccia, se la lesione è completa avrò emianopisa completa.

Ma la lesione spesso non è completa e c è il risparmio maculare. Dato che

nella corteccia c'è una grande rappresentazione della fovea e siccome la fovea proietta bilateralmente, rimane anche una parte dal campo visivo “sbagliato” e questo è un grande aiuto per i paziente.

Metà anni 70 fu dimostrato prima a Boston e poi a Oxford che c'erano dei paziente che avevano un emianopsia che... (non finisce la frase...)

Venne fatto un esperimento:(da slide 75 a 79)

FASE1

1.paziente (con emianopsia Ndr) fissa davanti a sè

2.Gli vengono proiettati pallini luminosi nel campo visivo buono

3.Chiedo al paziente di dire dove sono questi pallini. O indicandoli col dito o indicandoli con la posizione degli occhi, che lo sperimentatore andrà a rilevare.

FASE2

1.I pallini vengono proiettati nel campo cieco

2.il paziente non vede niente!

3.Lo studioso però incita comunque il paziente ad indicare il punto dove potrebbero essere apparsi i puntini luminosi. (col dito o muovendo gli occhi lì)

4. risultati: il paziente indicava la posizione esatta (più o meno) dei pallini. Le risposte erano statisticamente significative, cioè non erano date dal caso. grafico pg 304

Fu così dimostrato il blindsight = (slide 80)visione cieca / comportamento guidato dalla visione senza esperienza conscia in paziente con lesioni di V1.

NB: Non tutti i paziente presentano blindsight ma solo una minoranza

va avanti, il resto dobbiamo vederlo noi.

Il blindsight permette di: pg 305

1.superare le discontinuità tra primati umani e non umani.

Le scimmie con lesioni di V1 dopo un periodo di riadattamento non presentano una cecità assoluta es: se metto la nocciolina nel suo campo visivo la raggiunge. L'uomo invece presentava cecità assoluta. Ma i sistemi visivi sono molto simili. Allora perchè i comportamenti sono diversi? la ragione è banale: la scimmia non ha il linguaggio. Nell uomo c'è dissociazione perchè l' uomo *ti dice* non vedo niente (rif all' esperimento di prima del pallino nel campo cieco ndr) ma quando gli viene chiesto di indicare, cioè di fare il comportamento guidato dalla visione riesce a indicare il punto giusto. Cioè anche se non vede, fa il comportamento. Quindi nell'uomo c'è dissociazione (conscio inconscio ndr). La scimmia invece non ha linguaggio perciò non ci comunica che non vede, ma fa direttamente il comportamento quindi nella scimmia non c'è dissociazione.

2:Studiare le funzioni del sistema visivo in assenza della componente genicolo striata

Con lesione di v1 c'è lesione/degenerazione retrograrada di tutto il sistema genicolo striato. La lesione è a carico di V1 ma poi transinapticamente (attraverso i neuroni afferenti) il danno si propaga al genicolato fino anche ad arrivare a degenerazione anche delle cellule della retina (richiede mesi-un anno) quindi la funzione del sistema genicolato striato va definitivamente compromessa.

Ci rimane però l'**altra via: retina → collicolo sup→ pulvinar → corteccia parietale posteriore** slide 81-82 pg 305

Questa via non va a terminare in V1. Ma alle cellule che rispondono alla visione del lobo parietale post o del lobo temporale e prefrontale. Quindi l*a via di visione del blindsight non è la via visiva primaria ma è una visione extrastriata*. Questa via permette alcune funzioni, alcuni aggiustamenti, **ma gli manca la coscienza**. Che sarebbe la cosa più importante per i pazienti. Infatti a loro poco importa riuscire a mettere il dito su dove cade il pallino che non vedono.

3.capire le sedi - le vie – le strutture dell'esperienza <u>conscia</u>

4.Blindsight potrebbe essere un meccanismo precursore di recupero della visione conscia. Meccanismi di riabilitazione sono ora in studio. Non si ridà la vista ma c'è un miglioramento di alcuni processi. [Ma non c'è tempo per affrontare questo discorso quindi va avanti Ndr]

Quando siamo difronte a qualcosa di strano bisogna essere prudenti (questo vale in tutti gli ambiti della ricerca): questo blindsight potrebbe essere dovuto a molte cose quindi bisogna escluderle tutte prima di essere sicuri.

<u>Slide 83 pag 306 Posibili fonti di artefatto</u>

1.*cambiameto del criterio decisionale del soggetto.*

2.d*iffusione della luce*: il segnale luminoso sconfina nel campo buono quindi il paziente lo vede per quel motivo e non per via del blindsight slide 84-85 pg 306

3.*fissazione inadeguata*: il paziente non tiene gli occhi fermi

1. *indizi non visiv*i. Es: il paziente sente un suono prima dello stimolo quindi anche se non lo vede sa che sta arrivando
2. *Effetti dello sperimentatore*: che vuol far “riuscire” l'esperimento. Gravissimo.Per evitarlo di solito si usano studi in doppio cieco.
3. *Uso di sequenze non random:* il pz si accorge che lo stimolo arriva a intervalli regolari
4. ***presenza di corteccia striata ancora funzionante:V1*** deve essere completamente lesa e non funzionante altrimenti la visione potrebbe essere mediata da quella.

Controllate tutte queste cose si può dire che è blingsight.

Il fenomeno c'è in solo una minoranza dei paziente. Se c'è lesione di v1 e anche dell'altra via (del collicolo) il blindsight non ci può essere.

Vi sono 2 metodi di studio del blindsight:(slide 88)

1.Metodo della scelta forzata. Metodo diretto --> vedi esperimento di prima

Il paziente non vede nulla ma lo sperimentatore lo invita a dire comunque dov'è lo stimolo.Il pz può essere frustrato da questa richiesta.

2.Metodo più oggettivo,indiretto. Per il paziente non cambia nulla anzi diminuisce la sua frustrazione rispetto al metodo 1.

FASI:

a)Metto uno stimolo nel campo visivo buono del paziente emianopsico [o in uno dei due campi visivi se ci riferiamo al soggetto sano ndr]

b)misuro il tempo di reazione a questo stimolo

c)Metto due stimoli in simultanea: uno stimolo nel campo buono (che il paziente vedrà) piu uno stimolo simultaneo nel campo cieco (che lui non vedrà).[uno in ogni campo visivo del soggetto sano ndr]

d)Vado a misurare i tempi di risposta a questi stimoli.

- La risposta di un soggetto normale è che il tempo di reazione, in seguito ai due stimoli simultanei, si riduce (perchè i due stimoli si sommano, le ragioni per cui ciò avviene non c'è tempo di spiegarle)

- Il paziente emianopsico ne vede solo uno dei due, ma nei paziente con blindsight la sommazione tra i due emisferi c'è lo stesso (a livello sottocorticale,nei collicoli) e la velocità dei tempi di reazione aumenta lo stesso. [quindi anche in questo caso i tempi di reazione si riducono Ndr]

Percettivamente ne vedono uno, ma la sommazione c'è lo stesso, e avviene a livello sottocorticale,dei collicoli.(esempi di metodo indiretto)

(slide 93)

Completamento percettivo di figure:

proietto uno una figura a metà tra il campo buono e il campo cieco. Quindi metà figura sarà nel buono e metà nel cieco. Molti paziente a cui viene chiesto di dire che figura è, lo sanno dire perchè riescono a “completare” il pezzo di figura mancante anche se non sanno cosa c'è dall'altra parte.

Priming semantico (slide 96)

Presento una parola ambigua: es bank che significa banca o riva del fiume.

Faccio questo esperimento:

1. proietto una parola nel campo cieco con affinità ad uno dei due significati di bank es: proietto money
2. proietto la parola bank
3. vedo che il paziente a cui chiederò il significato di bank mi risponderà banca e non fiume.

Conclusione:La parola che viene presentata nel campo cieco, influenza il significato della parola ambigua. Ciò accade in alcuni paziente.

Blindsight affettivo (slide97)

viene visto con RMF

Se presento facce cariche emotivamente nel campo cieco ,il paziente non la vede, ma l'amigdala (zona sensibile ai fenomeni emotivi) si attiva. Se presento figure emotivamente neutre invece, la amigdala non si attiva.

L'argomento è in continuo sviluppo: c'è un convegno su questo argomento la prossima settimana. Il prof ne prenderà parte.

Due tipi di Blindsight a seconda di zone che sono rimaste:

- FORMA PURA in cui c'è completa assenza di esperienza
- TIPO 2. In cui il paziente non vede lo stimolo, ma si accorge che qualcosa è stato presentato anche se non sa cosa. C'è un abbozzo di coscienza ma non c'è percezione.

Con questi metodi diretti e indiretti si vede che slide 91 pg308

-la localizzazione spaziale è buono

-l'acuita è discreta

-il colore è buono

-la percezione del movimento è buona

-ma una vera percezione della forma non è ancora stata dimostrata. (Non ci stupisce dato che V1 è completamente distrutta.)quello che conta sono solo i *contorni*. v grafico slide 93 pg. 308

Se i paziente devono discriminare:

tra x e O lo fanno bene

tra quadrato e rombo lo fanno bene

tra quadrato e rettangolo lo fanno meno bene (vanno a caso).→ perchè i contorni sono uguali:linea verticale e due orizzontali. Questo fa pensare che loro si basino sulla differenza nei contorni e non sulla forma vera e propria. Comunque è una spiegazione provvisoria.

Riassume un po'quanto detto fin ora scorrendo velocemente le diapositive.(slide da 98 a 100)

I paziente emisferictomizzati → hanno completa mancanza di un emisfero corticale, ma possono presentare questo fenomeno (il blindsight ndr). Questo dimostra che è mediato dalla via extrastriata.

Poi lasciamo perdere tutto....

Per concludere(slide 112):

Senza V1 sono possibili funzioni visive ma non è possibile visione conscia. Quindi V1 è sede dell'esperienza conscia? V1 è necessaria, ma non sufficiente. Cioè se V1 funziona non è detto che io non possa avere deficit di mancata percezione.(esempio del ESTINZIONE fatta alcune lezioni fa. → V1 è perfettamente intatta).

Quando però c'è una stimolazione bilaterale (tipo il metodo del CONFRONTO) il paziente percepisce solo ciò che è ipsilaterale alla lesione, quindi manca la coscienza del lato opposto anche se V1 è ancora presente [funzionante ndr]. Quindi anche se V1 è intatta ci può essere perdita della coscienza percettiva!

Se ho lesioni o a livello di aree parieto-frontali e temporali (come nel neglect) o a V1 (qua) ho perdita della coscienza, ma per motivi diversi:

- V1: ragioni appena viste: mancanza via genicolo-striata

- Aree parieto-temporali prefrontali: manca influenza top down necessaria per avere una percezione conscia.

(slide124)In altre parole, le aree sensoriali servono per rilevare lo stimolo e basta. Per avere percezione conscia ci vuole un'influenza a livello superiore dei circuiti temporo-parietale-prefrontale. Take home message:*L'esperienza conscia necessita di attività di V1 e delle aree prefrontali parietali e temporali.*

Verrebbe in mente: non è più semplice pensare che c'è un centro della coscienza percettiva? E che quando viene danneggiato manca la coscienza?

1.non è mai stato visto

2.non ce mai stato un paziente con tutte le funzioni normali (memoria, attenzione...) tranne la coscienza percettiva. Cioè un automa che fa tutto bene ma senza la coscienza di farlo. Se ci fosse un centro unico,si sarebbe trovato, per un tumore un ictus ecc.

Per questi due motivi si esclude la presenza di tale centro.

INTELLIGENZA e MOTIVAZIONE (slide 125)

da fare da soli, lui sottolinea solo le cose più importanti perchè non c'è tempo.

INTELLIGENZA

1.questione della definizione:

-vedi su slide le concezioni comuni.

-Non c'è definizione unitaria.

Quella a cui la gente comune non pensa mai è quella: PRATICA (es:riparare qualcosa) invece viene molto considerata dagli studiosi/scienziati.

La migliore definizione di intelligenzoa è la capacità di risolvere i test! In verità non c'è una vera definizione. A seconda del tipo di intelligenza che voglio valutare la misuro con test appositi.

Broca:misura le dimensioni del cervello. Cervelli più grossi → intelligenza maggiore.

Dalton :misurava i tempi di reazione.

Binet: a cosa serve misurare l'intelligenza? Nell' ambito scolastico è utile. Per vedere se un bambino di una certa età fa meglio o peggio in base a quello che sarebbe prevedibile per un bambino della sua età. E nel caso posso concludere che c'è qualcosa che non va nella scuola o nel bambino. Binet introduce quindi il **concetto di età mentale. Cioè misurare l'intelligenza che dovrebbe avere un bambino ad una determinata età.**

QUOZIENTE DI INTELLIGENZA

età mentale (misurata con test appositi)/ età cronologica X 100

il bambino ha 8 anni e età mentale di 8: 8 diviso 8 fa 1, per 100 → 100. Quindi per definizione il

QI normale è 100

età mentale> età anagrafica → valore superiore 100

eta mentale< anagrafica → valore inferiore a 100

La distribuzione del quoziente di intelligenza è una distribuzione Gaussiana, quindi il QI medio è 100, uno con età mentale inferiore ha QI inferiore. età mentale superiore ha QI superiore. Si può misurare anche

-deviazione standard

-media

-mediana

e dire che il 95 % della popolazione è compreso tra punteggio di 70 e 130. sotto 70 che corrisponde allo 0,13 % si ha un ritardo mentale. Sotto il 50 è ritardo grave. Vedi grafico.

Questi test vanno aggiornati,almeno ogni 10 anni perchè le conoscenze tendono ad aumentare. Non si diventa più intelligenti ma è più facile accedere alle informazioni. Quindi se non aggiornati diventerebbero troppo facili.

Vi sono dei test per bambini

-WISC

e per adulti:

-WAI

Ma i principi sono gli stessi.

I test sono suddivisi in **2 componenti**: **CULTURALE**: aritmetica,vocaboli. Non ci si può limitare solo a questo se no sarebbero favorite le persone più colte. **DI PERFORMANCE** che è Aculturale, comprende completamento di figure ecc...

domanda:

se bambino ha un'età mentale > età anagrafica ha un QI alto, ma per gli adulti es. uomo di 65 anni... ha una età mentale superiore alla sua, allora.....

risp:

Ha ragione, ma il concetto di età mentale si applica solo nell'età dello sviluppo,non ha senso paragonare uno di 37 con uno di 42 [..non si capisce] quindi il concetto di età mentale non si usa per gli adulti.

EFFETTO FLINN

col passare degli anni il valore del QI aumenta di 3 punti ogni 10 anni. Non si diventa più intelligenti ma le conoscenze sono più a portata di mano e quindi è più facile accedere alle conoscenze. Le conoscenze inoltre cambiano, informatica. ---> i test devono venire aggiornati.

Non è corretto paragonare individui con diversa cultura e età diversa. Persone di 70 anni hanno patrimonio di conoscenze alto, ma diverso da quelle di uno di 20. Quindi necessità di trovare un test che vada bene per tutti, ma non è facile....

Il resto guardare da soli

A cosa servono i test di intelligenza?

-ambito scolastico

-ammissione università

-assunzione di personale

-ragioni legali

es: professionista di successo che prende una botta in testa. Poi si misura il QI e risulta basso, ma era un professionista!com'è possibile?? si può ragionevolmente presumere che ci sia stato un danno cognitivo....

Spearman usa un metodo statistico,un'analisi fattoriale, per vedere le caratteristiche delle prestazioni dei soggetti nelle varie prove e vide che in test diversi, se uno ha ottenuto punteggi alti in un tipo di test li ha ottenuti anche negli altri. Quindi lui individuò un:

Fattore **G** = generale. Tanto più è alto è G tanto più un individuo riesce in tutti i compiti è un fattore **EREDITATO**

Fattore **S** = **speciale.** è più correlato dall'**AMBIENTE** es: uno nasce in una famiglia di musicisti, diventa musicista. I vari fattori S tra loro non sono correlati . Spiega perchè alcuni sono più bravi in un compito che in un altro.

Teorie dell'intelligenza → guardarle da soli

Guilford parla del pensiero convergente che è quello analitico: il grande poliziotto che dopo l'analisi di tutti gli indizi arriva alla soluzione che non può essere altro che quella.

Peensiero divergente → tipico degli artisti

Gardner si basa sui sintomi della neuropsicologia.

Sterberg li lascia a noi. Sottolinea i METACOMPONENTI: strategie per la soluzione del problemi. Una cosa è risolvere il puzzle una cosa è pianificare la propria vita. sono due forme di intelligenza diverse.

Stereotipi sociali influiscono sulla misurazione dell'intelligenza. Se c'è uno stereotipo sociale negativo le persone tendono a fare peggio, ma se lo stesso gruppo (es socio religioso) è in uno stereotipo sociale è positivo il gruppo lavora meglio.

Problemi sull' ereditabilità dell'intelligenza:

studi fatti su gemelli omozigoti eterozigoti o fratelli. grafico pag 271

Lo studio è condotto su gemelli omozigoti (= 100% stesso patrimonio genetico) e si dividono quelli allevati insieme da quelli allevati separatamente,es adottati da famiglie diverse. Si studia la correlazione tra i punteggi di intelligenza. Non si studia il QI del singolo ma la CORRELAZIONE tra i due gruppi. Quando i gemelli vivono insieme, la correlazione è molto alta 86. Quando cresciuti in ambienti diversi, la correlazione scende a 72. Questo significa che sull'intelligenza agisce l'ambiente! La genetica è comunque importante perchè entrambi sono valori alti (86 e 76)ma comunque una è minore dell'altra.

Gemelli dizigoti (=50% geni in comune come i fratelli e come genitori-figli.) questa scala che si vede nel grafico è tutta dipesa dall'ambiente.

MORALE: l'intelligenza dipende al 100% dalla genetica e 100% dall'ambiente cit di Hebb

Perchè se si ha una modifica sostanziale della genetica (es grande malattia genetica, sindrome di Down..) anche l'ambiente è toccato, perchè il paziente ci vede male,sente male, quindi l'ambiente non può esprimere la sua potenzialità.

Se invece l'ambiente è anormale, bambino con cataratta che non ci vede, in ambiente con deprivazione, anche questo influenza […??] la struttura del cervello. Quindi le cose sono entrambe importanti.

Studi su topi che sono stati fatti crescere in ambienti standard, in ambienti isolati, in ambienti arricchiti. Dal punto di vista nutrizionale erano alla pari. Ai topi vengono fatti fare dei compiti (uscire dal labirinto) e vennero suddivisi in gruppi: i più bravi a uscire dal labirinto e i meno bravi. Vennero fatti accoppiare e viene analizzata la prole. Ogni gruppo messo nei tre schemi di sviluppo. L'abilità di risolvere i compiti fu analizzata e i risultati furono:

-quelli fatti crescere nell'ambiente impoverito vanno male sia che fossero del gruppo intelligenti sia che fossero del gruppo “stupidi”

-quelli cresciuti nell'ambiente arricchito andavano bene tutti e due

- quelli dell'ambiente intermedio ...

Quindi detto in altri termini: dell'impoverimento ne soffrono tutti e due (intelligente e stupido)

Dell'ambiente arricchito ci guadagnano tutti e due, ma soprattutto i meno dotati che possono arrivare a livello simile a quelli intelligenti.

Su questi ratti fu analizzati anche la corteccia corticale: quelli cresciuti in ambiente impoverito hanno la corteccia più impoverita le cellule perdono connessioni e gli strati diminuiscono

INFLUENZA DELLA FAMIGLIA

Non nel senso psicanalitico

Studio sui militari olandesi:

c'è un leggero effetto in famiglie con piu di 4 fratelli in cui si vede che i più piccoli hanno qualche punto di QI in meno. Spiegazione è duplice:

1. figlio unico(o il primo figlio) l'ambiente intellettivo della famiglia è dato dai genitori e dal figlio → l'ambiente è ricco di QI alti (quello dei genitori che sono adulti)

   Man mano che nascono altri figli il QI si "diluisce" .

2. Il primo fratello tende ad essere più intelligente di un figlio unico. Perchè il primo figlio poi insegna agli altri e questo è un vantaggio per la sua intelligenza.

Queste sono osservazioni valide per famiglie con figli > 4 (poco numerose) e comunque l'effetto è piccolo.

Altra distinzione interessante:

Intelligenza Fluida = abilità di individuare soluzioni complesse,nuovi modi di pensare.. ed essa è indipendente dalla cultura.

Intelligenza Cristallizzata= abilità conoscenze acquisite

L'intelligenza tende a diminuire con l'età ma quella che diminuisce è quella fluida. V grafico. Arriva a un max ai 30 anni poi diminuisce. Quella cristallizzata invece arriva a un massimo ma poi resta constante. Perchè con l'età aumentano le conoscenze e quindi se non vi sono patologie l'intelligenza non declina ma resta costante.

L'INVECCHIAMENTO

Non si pensa più che il cervello quando invecchia diventa malato. Ora si pensano che per reagire al invecchiamaneto il cervello faccia dei meccanismi di compenso: fenomeno di compenso chiamato HAROLD = acronimo. (hemispheric asymmetry reduction old age) Si è studiato che gli emisferi cerebrali si riducono con l'età. Ma è un fenomeno di compenso?o degenerativo?

Studi sugli effetti dell'invecchiamento sull'intelligenza → devo stare attento a cosa paragono. Perchè paragonando un gruppo di persone di 20 anni e uno di 70 anni,anche se sembra la cosa più facile da fare per studiare gli effetti dell'invecchiamento, può nascondere degli errori. Infatti in realtà quello che viene paragonato facendo così non è solo l'intelligenza ma anche altre condizioni

es la cultura , le abitudini, l'effetto dell'ambiente personale. Sarebbe più giusto fare uno studio su un singolo paziente e studiare la sua intelligenza oggi, tra 5 anni, tra 20, ecc... ma è poco fattibile.

Nella moderna testistica usata da wechsler non si guarda l'eta. Se si mettono in relazione i risultati ai test rispetto all'età, si vede una progressiva diminuzione. V grafico di wechsler

LA MOTIVAZIONE

In un ottica comportamentale si può definire come la **tendenza** degli animali ma anche per l uomo a produrre attività. Es: un gatto,che ha mangiato, bevuto, espletato le sue funzioni, lo metto in una stanza, ma lui vuole uscire, vuole **PRODURRE ATTIVITA organizzata.**

C'è una motivazione primaria per i bisogni primari: fame sete e sonno (ultimo aggiunto lui) perchè senza di essi si muore.

Vi sono altre motivazioni importanti che però non sono incompatibili con la sopravvivenza. Sono le motivazioni secondarie che implicano **anche** influenze sociali ma non solo.

lo leggete da soli.

La teorie principali:

1) la teoria degli istinti. Darwin. L'animale nasce per cercare cibo, per riprodursi ecc → lui non la approfondisce.

1. teoria della drive reaction= teoria della riduzione della pulsione

Gli organismi tendono a ridurre uno stato interno di tensione spiacevole che se portato all'estremo può portare a danni tessutali o morte. Cioè è un esempio di regolazione omeostatica. Es: ho fame. Inizialmente è uno stato di tensione interna, ma poi se non mangio ci sarà danno tissutale fino a morte.

V.la formula:

$$E= D \times H$$

E= l'energia della motivazione. Essa dipende da D e da H.

D = drive=stato di pulsione

H deriva da havit. Vuol dire che per esplicare la funzione/ il drive bisogna sapere cosa fare : es. di notte mi sveglio con sete, devo sapere dove trovare l acqua, se l' animale è in carenza di cibo deve avere l'abilità di procacciarselo. H è quella che mi permette di esplicare la mia funzione.

Motivante è anche lo stato di attesa dell'appagamento. Se so che tra 10 minuti mangio inizio a salivare (Pavlov) e già questo è motivante.

La riproduzione è una motivazione, cioè l'animale nasce con questa tendenza. Però non è una motivazione primaria.

La curiosità non è primaria es. non è necessario vedere un museo.

La teoria di Hull vale solo per le motivazioni primarie.

Spiega lo schemino della riduzione del drive. È una teoria che comprende anche i concetti skinneriani di premio. pag 280: Possiamo cominciare da qualsiasi punto. Abbiamo bisogno di cibo (es: perchè la glicemia è bassa → ho un drive di fame → questo mi spinge a un comportamento per ridurre il drive cioè a un comportamento motivato→ se il comportamento ha successo, cioè viene premiato, entro in uno stato di riposo perchè la pulsione è diminuita. Ma dato che questo

comportamento è stato premiato tenderò a ripetere questo comportamento quando ce ne sarà bisogno. Cioè è uno skinner che tiene conto del fatto interno dell'animale.

Se non ho ricevuto il premio,la pulsione non cessa perchè non ho ridotto il drive → esperimento di Shaffild:

Ratto femmina in calore,messa in una scatola con il maschio separato da lei da un tunnel con fotocellule. Misuro la velocità con cui il maschio va dalla femmina. (metodo dei comportamentisti per misurare il gradi di pulsione)

Il maschio accorre attirato dai feromoni dalla femmina. Ma prima che la raggiunga la femmina viene portata via.

Secondo Hall non c'è stato premio, la pulsione non è stata soddisfatta, quindi la pulsione dovrebbe diminuire. In realtà si è visto che non è così, anzi la velocità vine aumentata.

Conclusione: la motivazione sessuale non segue legge di Hall.

allora cosa segue? (il prof si perde... e passa a parlare di arousal)

v.diapo dell'ottimizzazione dell'arousal

Una nuova teoria è quella che si tende a mantenere uno stato di arousal ottimale. Cioè né troppo alto né troppo basso. Ci sono esperimenti molto interessanti sulla **deprivazione sensoriale**:

studenti venivano ben ben pagati per stare in una stanza con dei cerotti sugli occhi,sdraiati su un lettino morbido, senza poter sentire,toccare ecc. Cioè in uno stato di deprivazione sensoriale. Più resistevano in questa situazione, più venivano pagati. Nonostante ciò però si è visto che essi non resistevano a lungo, avevano allucinazioni, malessere ecc. Questo vuol dire che il nostro sistema nervoso necessita di sollecitazioni, una completa deprivazione non è tollerata.

QUESTIONE DELL'AUTOSTIMOLAZIONE

Dei ratti sono stati messi nella scatola di Skinner ma quando premono la leva invece di cibo ricevono un leggero impulso elettrico in una zona del cervello (che dopo si è scoperto essere il nucleus accumbens). Si osserva che il ratto tende ad andare continuamente a tirare la leva. Non con movienti stereotipati ma come quando la premevano per ottenere il cibo. Si è quindi capito che la stimolazione di questi centri (detti del piacere o meglio del rinforzo) provoca lo stesso effetto che provoca il cibo. Altro colpo alla teoria di Hull, qui non c'è nessuna pulsione da diminuire!

Il prof scorre le diapositive leggendo i titoli e dice che non c'è altro da spiegare.